

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

855

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

CARTERET Pierre-Xavier

Ancien Externe des Hôpitaux

Né le 23 janvier 1932 à ROUBAIX (Nord)

Présentée et soutenue publiquement le.....1958

**CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE
A L'ÉTUDE
DE L'INFLUENCE DE LA SURRÉNALE
SUR LA THYROÏDE**

*Action de l'adrénaline, de la cortisone
et de leur association
sur la fonction thyroïdienne de la souris*

Président : M. J. VERNE, Professeur

ENCYCLOPÉDIE FRANÇAISE
Editeur, PARIS.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : CARTERET

Prénoms : Pierre-Xavier

Date de la soutenance :



Numéro d'ordre :

1

CARTERET (Pierre-Xavier). —
Contribution expérimentale de l'influence
de la surrénale sur la thyroïde. Action de
l'adrénaline, de la cortisone et de leur
association sur la fonction thyroïdienne
de la souris. — *Paris. Encyc. Fr. Ed.*,
1958, in 8°, 52 p., 4 pl. h. t.
(*Th. méd. (Et.)*, Paris, 1958
N°)

2

CARTERET (Pierre-Xavier). —
Contribution expérimentale de l'influence
de la surrénale sur la thyroïde. Action de
l'adrénaline, de la cortisone et de leur
association sur la fonction thyroïdienne
de la souris. — *Paris. Encyc. Fr. Ed.*,
1958, in 8°, 52 p., 4 pl. h. t.
(*Th. méd. (Et.)*, Paris, 1958
N°)

3

CARTERET (Pierre-Xavier). —
Contribution expérimentale de l'influence
de la surrénale sur la thyroïde. Action de
l'adrénaline, de la cortisone et de leur
association sur la fonction thyroïdienne
de la souris. — *Paris. Encyc. Fr. Ed.*,
1958, in 8°, 52 p., 4 pl. h. t.
(*Th. méd. (Et.)*, Paris, 1958
N°)

4

CARTERET (Pierre-Xavier). —
Contribution expérimentale de l'influence
de la surrénale sur la thyroïde. Action de
l'adrénaline, de la cortisone et de leur
association sur la fonction thyroïdienne
de la souris. — *Paris. Encyc. Fr. Ed.*,
1958, in 8°, 52 p., 4 pl. h. t.
(*Th. méd. (Et.)*, Paris, 1958
N°)

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : CARTERET

Prénoms : Pierre-Xavier

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :



1

CARTERET (Pierre-Xavier). — Contribution expérimentale à l'étude de l'influence de la surrénale sur la thyroïde. Action de l'adrénaline, de la cortisone et de leur association sur la fonction thyroïdienne de la souris. — *Paris. Encyc. Fr. Ed.*, 1958, in 8°, 52 p., 4 pl. h. t.

Th. méd. (Et.), Paris, 1958

N°)

2

CARTERET (Pierre-Xavier). — Contribution expérimentale à l'étude de l'influence de la surrénale sur la thyroïde. Action de l'adrénaline, de la cortisone et de leur association sur la fonction thyroïdienne de la souris. — *Paris. Encyc. Fr. Ed.*, 1958, in 8°, 52 p., 4 pl. h. t.

Th. méd. (Et.), Paris, 1958

N°)

3

CARTERET (Pierre-Xavier). — Contribution expérimentale à l'étude de l'influence de la surrénale sur la thyroïde. Action de l'adrénaline, de la cortisone et de leur association sur la fonction thyroïdienne de la souris. — *Paris. Encyc. Fr. Ed.*, 1958, in 8°, 52 p., 4 pl. h. t.

Th. méd. (Et.), Paris, 1958

N°)

4

CARTERET (Pierre-Xavier). — Contribution expérimentale à l'étude de l'influence de la surrénale sur la thyroïde. Action de l'adrénaline, de la cortisone et de leur association sur la fonction thyroïdienne de la souris. — *Paris. Encyc. Fr. Ed.*, 1958, in 8°, 52 p., 4 pl. h. t.

Th. méd. (Et.), Paris, 1958

N°)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

MM. BENARD (H.), BROCCQ (P.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (Et.), CHAMPY (C.), CHEVALLIER (P.), DEBRE (R.), DONZELOT (E.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAUBRY (Ch.), LEMAITRE (F.), LEVY-SOLAL (E.), LHERMITTE (J.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MULON (P.), OLIVIER (E.), RICHET (Ch.), STROHL (A.), TANON (L.), VELTER (E.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique	REDON (H.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales { Beaujon	SICARD (A.)
..... { Cochin	QUÉNU (J.)
..... { Hôtel-Dieu	MÉNÉGAUX (G.)
..... { Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MATHEY (J.)
Clinique génétique médicale	LAMY (M.)
Clinique gynécologique	FUNK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales { Bichat	JUSTIN-BESANCON (L.)
..... { Broussais	DE GENNES (L.)
..... { Cochin	MOREAU (R.)
..... { Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales { Baudelocque	LACOMME (M.)
..... { Port-Royal	VARANGOT (J.)
..... { Tarnier	LANTUEJOL (P.)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FÉY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIÉ (P.)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)

Médecine légale	MM.	PIÉDELIEVRE (R.)
Médecine du Travail		DESOLLE (H.)
Parasitologie		GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale		COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique		LAVER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée		LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)		MERKLEN (F.)
Pathologie médicale		DECOURT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales		GARCIN (J.)
Pharmacologie et matière médicale		CHEYMOL (J.)
Physiologie		BINET (L.)
Physique médicale		DOGNON (A.)
Radiologie médicale		DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale		PATEL (J.)
Thérapeutique		BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

MM.		MM.	
Anatomie	DELMAS (A.), pr. s. ch.	Parasitologie	BRUMPT (L. C.), pr. s. ch.
	CABROL (C.)		CHABAUD (A.)
	DEBEYRE (J.)	Pathologie chirurgie.	RUDLEP (J.), pr. s. ch.
	OLIVIER (G.)		(dét.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS		ABOULKER (P.)
	(M ^{lle} P.), pr. s. ch.		BARCAT (J.)
Anesthésiologie	BUSSER (F.)	Pathologie chirurgie.	CAUCHOIX (J.)
	GOUYGOU (CH.)		DUBOST (C.)
Bactériologie	N... N...		FAUREL (J.)
	HAUDUROY (P.), pr. s. ch.		FLABEAU (F.)
	ch. (dét.)		GERMAIN (A.)
	NÉVOT (A.), pr. s. ch.		GOSSET (J.)
Biochimie médicale.	CHRISTOL (D.)		LAURENCE (G.)
	TOURNIER (P.)		LORTAT-JACOB (J.)
	BARBIER (P.)		OLIVIER (Cl.)
	ETTORI (J.), pr. s. ch.		POILLEUX (F.)
Biologie médicale ..	(dét.)		THOMERET (G.)
	DESGREZ (P.), pr. s. ch.	Pathologie expérim.	VERNE (J. M.)
Carcinologie	POLONOVSKI (J.)		N... N...
	SCHAPIRA (G.)		LÉPER (J.)
Dermato-Syphiligr.	BOURLIÈRE (F.)		MAURICE (P.)
Electro-Radiologie ..	N... N...		HAGUENAU (J.), pr. s. ch.
Embryologie	DUPERRAT (B.)	Pathologie médicale.	BOUDIN (G.)
Hématologie	Electro-Radiologie ..		BOUVIER (J. B.)
	Embryologie		BRICAIRE (H.)
Histologie	TUCHMANN - DUPLESSIS		BRISSAUD (H.)
	(H.)		CASTAIGNE (P.)
Hydrologie	N... N...		CONTE (M.)
	COUJARD (R.), pr. s. ch.		DEROT (M.)
Hygiène	N...		DOMART (A.)
	CORNET (A.)		LAMOTTE (M.)
Maladies infect.	BOYER (J.), pr. s. ch.		LAROCHE (C. P.)
	DEPARIS (M.), pr. s. ch.		MACREZ (Cl.)
Médecine légale	BASTIN (R.)		MILLIEZ (P.)
	DEROBERTE (L.), pr. s. ch.		PÉQUIGNOT (H.)
Médecine du travail.	GAULTIER (M.)		RAMBERT (P.)
	HADENGUE (A.)		ROYER (P.)
Neuro-chirurgie	ALBAHARY (C.)		THIEFFRY (St.)
	DAVID (M.)		TURIAF (J.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)		WOLFROMM (R.)
	GRASSET (J.)	Pédiatrie	N...
Obstétrique	LE LORIER (G.)		N...
	LEPAGE (F.)		JOSEPH (R.)
	MERGER (R.)		MOZZICONACCI (P.)
Ophtalmologie	MORIN (P.)	Pharmacologie	(POLONOVSKI (Cl.)
	DESIGNES (P.)		LÉVY (M ^{lle} J.), pr. s. ch.
Orthopédie	RAVINA (J.)	Physiologie	N...
	ROBEY (M.)		BARJEFON (D.), pr. s. ch.
Oto-rhino-laryngol.	BRÉGEAT (P.)	Physique médicale .	PARROT (J.), pr. s. ch.
	JUDET (R.)		DEJOURS (P.)
	AUBRY (M.)		GOUGEROT (L.)
	MADURO (R.)		N...

Pneumo-Phtisiologie.	KREIS (B.)		
Psychiatrie	PICHOT (P.)		
Psychiatrie infantile.	N...		
Rhumatologie	DELBARRE (F.)		
		Stomatologie	CERNÉA (P.)
			CHAPUT (M ^{me} A.)
		Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)
			PERRAULT (M.)
		Urologie	KUSS (R.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS
CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

	MM.		MM.
Clinique chirurgic. ..	{	AMELINE (A.)	Clinique neurolog. .. DE SÈZE (S.)
		HUGUIER (J.)	Clinique obstétricale. MAYER (M.)
		LÉGER (L.)	Clinique ophtalmol. . OFFRET (G.)
		PADOVANI (P.)	Clinique pédiatrique. LAPLANE (R.)
		ROUX (M.)	Clinique psychiatr. . BARUK (H.)
Clinique médicale ..	{	DREYFUS (Gilbert)	
		KOURILSKY (R.)	

Secrétaire général de la Faculté	M. MOREL (J.)
Secrétaire	M ^{lle} CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	M ^{lles} DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires	M ^{me} CONTET (J.), M ^{lles} LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE. A MA MERE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. VERNE

*Membre de l'Académie de Médecine,
Professeur d'Histologie à la Faculté de Médecine de Paris,*

qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

En hommage très respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. DELOST

Professeur à l'Institut d'Ethnologie de l'Université de Paris.

Chargé de cours à la Sorbonne.

Maître de Recherches au C.N.R.S.

Ses conseils, son enseignement et l'intérêt qu'il a bien voulu nous porter ont eu sur notre carrière une influence décisive.

En témoignage de notre gratitude et de notre respectueux attachement.

A MES MAITRES D'EXTERNAT

Monsieur le Docteur P. LANCE, chirurgien des hôpitaux ;

Monsieur le Docteur R. EVEN, médecin des hôpitaux ;

Monsieur le Professeur agrégé M. DEROT, médecin des hôpitaux ;

Monsieur le Professeur agrégé A. CORNET, médecin des hôpitaux ;

Monsieur le Professeur agrégé S. DE SÈZE, médecin des hôpitaux ;

Monsieur le Docteur A. LICHTWITZ, médecin-assistant des hôpitaux.

CONTRIBUTION EXPERIMENTALE

A L'ETUDE DE L'INFLUENCE

DE LA SURRENALE SUR LA THYROÏDE

*Action de la cortisone, de l'adrénaline et de leur association
sur la fonction thyroïdienne de la souris*

par

P. CARTERET

(Laboratoire de Physiologie générale de la Sorbonne, Paris)

Directeur de Thèse : D^r P. DELOST

SOMMAIRE

	Pages
Introduction	3
Première Partie : Données cliniques	5
Revue générale des modifications du fonctionnement thyroïdien chez l'homme :	
I. Au cours de la maladie d'Addison	5
II. Au cours du syndrome de Cushing et des hypercorticismes	6
III. Au cours des médullo-surrénalomes	7
IV. Au cours des traitements hormonaux	8
1. Action de l'acétate de désoxycorticostérone	8
2. Action de la cortisone et de la corticostimuline	10
V. Conclusions	14
Deuxième Partie : Données expérimentales	15
Revue générale de l'action des hormones et de la surrénalectomie sur la thyroïde chez l'animal :	
I. Action de la corticostimuline et des stéroïdes surrénaux	15
1. Action de la corticostimuline et de la cortisone	16
2. Action de l'hydrocortisone et de la corticostérone	17
3. Action de la désoxycorticostérone	17
II. Action de l'adrénaline et du stress	17
III. Effets de la surrénalectomie sur la thyroïde	18
IV. Facteurs hormonaux susceptibles de retentir indirectement sur la thyroïde par l'intermédiaire de la surrénale	19
V. Conclusions	19
Troisième Partie : Etude expérimentale chez la souris	21
Action de la cortisone, de l'adrénaline et de leur association sur la fonction thyroïdienne :	

MATÉRIEL ET TECHNIQUES : Animaux, techniques des injections hormonales, techniques histologiques, tests histophysiologiques mesurant l'activité thyroïdienne	22
RÉSULTATS	27
I. Action de l'adrénaline sur l'activité thyroïdienne.....	27
II. Action de la cortisone sur l'activité thyroïdienne.....	33
III. Action de l'association cortisone-adrénaline sur l'activité thyroïdienne.	34
IV. Phénomènes de dégénérescence graisseuse de la thyroïde chez les animaux traités	39
V. Action de l'adrénaline, de la cortisone, et de l'association cortisone-adrénaline sur la croissance somatique.....	40
VI. Action de l'adrénaline, de la cortisone et de l'association cortisone-adrénaline sur la surrénale.....	40
VII. Conclusions	41
Conclusions générales	43
RÉSUMÉS	47
BIBLIOGRAPHIE	49
PLANCHES	53

INTRODUCTION

Un des chapitres, parmi les plus intéressants et aussi les plus difficiles de l'endocrinologie, est celui des corrélations entre les glandes endocrines périphériques. Outre l'action propre de chaque glande endocrine et ses relations de stimulation avec l'hypophyse, que l'expérimentation tend à établir en premier lieu, de nombreux faits montrent qu'une glande peut retentir effectivement sur le fonctionnement d'une autre et réciproquement. Dans ces problèmes, qui font intervenir des équilibres hormonaux complexes et des mécanismes métaboliques encore inconnus, la thyroïde, la surrénale et l'appareil génital ont révélé des associations endocriniennes particulièrement importantes. Il est sûr que la sexualité modifie l'activité du cortex surrénal chez les mammifères et que la surrénale possède une fonction sexuelle dans certaines espèces animales [voir COURRIER et coll. (I, 14) et DELOST (I, 17)]. De multiples observations attestent des interactions entre la thyroïde et les glandes génitales [voir LEDERER (I, 38), ALBEAUX-FERNET et coll. (I, 3), DE VISSCHER et BECKERS (I, 19)]. Des relations réciproques unissent la thyroïde et les surrénales, aussi bien chez l'homme que chez l'animal.

Nous laisserons délibérément de côté l'influence de la thyroïde sur les surrénales [voir le rapport de DE VISSCHER et BECKERS (I, 19) sur cette question], pour nous intéresser uniquement à l'influence de la surrénale sur le fonctionnement thyroïdien, qui sera l'objet de cette étude. Nous ferons d'abord une revue des données de la clinique, puis celle des données expérimentales obtenues chez l'animal; enfin, nous présenterons une étude expérimentale que nous avons effectuée chez la souris, recherchant l'action de la cortisone, de l'adrénaline et de leur association sur la fonction thyroïdienne; dans les conclusions générales, seront discutés les divers mécanismes hormonaux par lesquels la surrénale peut intervenir sur l'activité thyroïdienne.

Les recherches que nous exposons dans la troisième partie de ce travail ont été faites au laboratoire de Physiologie générale de la Sorbonne, sous la direction du D^r P. DELOST, qui nous a donné le sujet de cette thèse et

qui nous a constamment guidé aussi bien dans l'application des techniques histologiques et des tests histo-physiologiques mesurant l'activité thyroïdienne, que dans la rédaction de ce mémoire. Nous lui adressons ici notre profonde reconnaissance.

M^{me} DELOST et M^{lle} VINCENT nous ont appris les diverses techniques et nous ont apporté leur concours dans le travail histologique. M. CHIRVANNIA nous a été d'une aide précieuse pour le calcul de l'écart-type et de la validité statistique des différences. Nous sommes heureux de les remercier vivement.

PREMIERE PARTIE

DONNEES CLINIQUES

L'existence d'interrelations entre les glandes surrénales et la glande thyroïde a été évoquée pour la première fois par SOLIS-COHEN (I, 49), qui fut frappé par le fait que certains hyperthyroïdiens présentaient une pigmentation rappelant celle de la maladie d'Addison, fait qu'il a rapproché des observations où coïncidaient maladies de Basedow et maladie d'Addison. Ces constatations furent suivies d'une série de travaux expérimentaux, entrepris dans le but d'éclaircir les relations réciproques entre la thyroïde et les surrénales. Citons les recherches de : HOSKINS (I, 33, 34), HERING (I, 31), GOHAR (I, 25), MARINE et BAUMANN (I, 41), CAMERON (I, 12), ZWEMER (I, 55, 56), et COURRIER (I, 13).

Dans cette première partie, nous allons examiner très rapidement les modifications de l'activité thyroïdienne au cours des différents syndromes de dysfonctionnement surrénalien, ainsi que le retentissement des traitements par l'acétate de désoxycorticostérone, la cortisone et A.C.T.H. sur le fonctionnement de la glande thyroïde, sans prétendre faire un exposé détaillé et complet de ces observations qui sont d'ailleurs assez peu nombreuses et paraissent souvent contradictoires.

I. - Modifications du fonctionnement thyroïdien au cours de la maladie d'Addison.

Les constatations faites par la plupart des auteurs ont été recueillies après traitement par diverses hormones : A.C.T.H., acétate de désoxycorticostérone, cortisone; leurs résultats seront envisagés dans un prochain chapitre.

Un certain nombre d'auteurs ont examiné les caractères anatomiques et histologiques de la thyroïde prélevée au cours de l'autopsie chez des sujets addisoniens. Les modifications de la glande ont été le plus souvent observées avant l'utilisation de traitements hormonaux substitutifs dans la maladie d'Addison.

KREIBIG (I, 36), et KOHLER (I, 35) ont noté que chez de tels malades la thyroïde subit une infiltration lymphocytaire diffuse, une atrophie des acini et une augmentation des tissus fibreux. Ces modifications sont la traduction d'une atrophie de la glande thyroïde. BASTENIE (I, 7) a constaté

chez 7 malades parmi 14 atteints de maladie d'Addison, une thyroïdose involutive. SLOPER (I, 47) a publié les résultats de l'examen anatomo-pathologique de la glande thyroïde pratiqué dans 21 cas de maladie d'Addison : 2 thyroïdes étaient de poids normal, mais présentaient une légère infiltration lymphocytaire; 9 thyroïdes, dont une seule était diminuée de poids, étaient le siège d'une importante infiltration lymphocytaire avec fibrose par condensation du tissu conjonctif interstitiel. Dans 2 thyroïdes, le parenchyme était presque entièrement remplacé par du tissu lymphoïde et du tissu fibreux. 9 thyroïdes sur les 21 cas accusaient une diminution générale de la taille des acini.

Les conclusions de ces auteurs sont concordantes : elles montrent qu'au cours de la maladie d'Addison, la glande thyroïde présente les signes histologiques nets d'une diminution d'activité.

Les observations cliniques et biologiques de modifications du fonctionnement thyroïdien au cours de la maladie d'Addison avant traitement hormonal sont très rares : BERLOW (I, 9) dans sa thèse, donne les résultats des tests à l'iode radio-actif pratiqués chez deux addisoniens n'ayant pas reçu de cortisone : chez l'un, la fixation de l'iode I^{131} par la thyroïde est normale; chez l'autre, le test traduit un hypofonctionnement thyroïdien important, mais l'auteur signale que ce malade avait un certain degré d'insuffisance hypophysaire.

Récemment LUNEDEI et coll. (I, 40) ont signalé qu'au cours de la maladie d'Addison on observe presque toujours un hypothyroïdisme, l'excès de corticostimuline semble pour eux inhiber la fonction thyroïdienne.

Bien qu'une observation de DECOURT et coll. (I, 15) apporte un cas de maladie d'Addison associé à une hyperthyroïdie révélée par la clinique et les examens biologiques, dans l'ensemble les données cliniques des divers auteurs indiquent qu'au cours de la maladie d'Addison l'activité thyroïdienne se trouve souvent modifiée dans le sens du ralentissement ou de l'inhibition. Il est pourtant assez difficile d'accepter cette conclusion comme définitive, car nous possédons peu d'observations faites chez des addisoniens avant tout traitement par les hormones.

II. - Modifications du fonctionnement thyroïdien au cours du syndrome de Cushing et des hypercorticismes.

HILL, REISS, FORSHAM et THORN (I, 32) apportent des résultats sur le fonctionnement thyroïdien chez 5 malades atteints d'un syndrome de Cushing : a) *la fixation d' I^{131}* , mesurée par le gradient d'accumulation, selon la méthode décrite par ASTWOOD et STANLEY (I, 6), fut trouvée diminuée de 60 à 84 % au moment des poussées de la maladie, et normale entre les poussées; b) *le métabolisme basal* était normal dans les 5 cas; c) *le taux des protéines iodées dans le sang* mesuré dans 3 cas n'était pas modifié.

SOFFER, EISENBERG, IANACONE et GABRILOVE (I, 48) ont publié les résultats observés sur un plus grand nombre de cas de syndrome de Cushing : ces auteurs ont mesuré le métabolisme basal chez 35 malades : celui-ci variait de + 15 % à + 48 % dans 11 % des cas, de + 15 % à - 15 % dans 58 % des cas et de - 15 % à - 36 % dans 31 % des cas. Le métabolisme basal est donc normal ou abaissé dans presque 90 % des cas.

Corrélativement ces auteurs ont pratiqué des dosages du cholestérol sanguin. et ont trouvé chez 78 % des malades une hypercholestérolémie variant entre 3 et 6 g par litre, signe qu'ils ont retenu en faveur d'une hypothyroïdie.

Pour BAULIEU (I, 8), le syndrome de Cushing ne s'accompagne pas habituellement de modifications du métabolisme de base. ni de signes de dysthyroïdie; toutefois, il signale qu'il existe un certain nombre de cas auxquels se trouve associée une hyperthyroïdie.

La pathologie humaine possède de nombreux cas de tumeurs du cortex surrénal. qui sont souvent masculinisantes ou féminisantes aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant où elles réalisent la classique puberté précoce [DELOST (I, 18)]. En général, les cliniciens ne se sont pas intéressés systématiquement au comportement du fonctionnement de la thyroïde dans ces divers syndromes; aussi, on ne peut savoir si les tumeurs du cortex surrénal retentissent sur la thyroïde chez l'homme, comme on pouvait le supposer.

Le nombre d'observations faites sur les modifications du fonctionnement thyroïdien au cours des hypercorticismes est encore trop faible pour qu'il soit possible d'établir des conclusions valables. On peut retenir seulement que certains auteurs ont constaté une inhibition plus ou moins importante de la thyroïde au cours du syndrome de Cushing.

III. - Modifications du fonctionnement thyroïdien au cours des médullo-surrénalomes.

FERBOS (I, 20), dans sa thèse sur les pheochromocytomes, a étudié le retentissement de ces tumeurs hypersécrétrices sur le fonctionnement thyroïdien. Leurs effets sont délicats à apprécier du fait de la similitude des signes cliniques et biologiques adrénaliniques et des symptômes de l'hyperthyroïdie : pâleur, émotivité, tachycardie, tremblement, élévation du métabolisme de base, etc.

Certaines observations, où la preuve de l'hyperthyroïdie a pu être faite, méritent d'être retenues : SHAPIRO (I, 46) fait état d'un cas dans lequel, aux signes hyperthyroïdiques, s'ajoutent une élévation importante du métabolisme basal et une hypertrophie nodulaire d'un lobe thyroïdien.

HERMANN, ETIENNE-MARTIN et coll. (I, 30) rapportent un cas où le corps thyroïde est augmenté de volume. Le métabolisme basal qui s'élève jusqu'à 40 % au cours des accès, reste compris entre + 2 % et + 22 % en dehors des accès.

DE GENNES (I, 16) cite le cas d'une malade, traitée chirurgicalement pour un phéochromocytome, qui, guérie après exérèse, a présenté par la suite une récurrence hypertensive avec de nombreux signes neurotoniques, une exophtalmie légère, une tachycardie permanente, signes évoquant une maladie de Basedow secondaire, vérifiée par une fixation élevée de l'iode I^{131} et par l'efficacité du traitement par les antithyroïdiens de synthèse.

De ces observations, on peut rapprocher celles de malades chez lesquels un syndrome basedowien se déclara immédiatement après ingestion d'un sympathicomimétique de synthèse.

FERBOS (I, 20) signale qu'à côté de ces faits cliniques, on a constaté des fibroses de la thyroïde qui constituent des modifications régressives consécutives à certaines tumeurs chromaffines. RAAB, cité par FERBOS (I, 20),

a émis l'hypothèse que l'adrénaline aurait directement ou par l'intermédiaire de l'antéhypophyse une action stimulante sur la sécrétion thyroïdienne, et que la thyroxine potentialiserait les effets de l'adrénaline.

Pour ABELIN et GOLDSTEIN (I, 1) l'adrénaline interviendrait dans les hyperthyroïses, mais d'une manière difficile à déterminer. Pour ces auteurs, l'adrénaline et la thyroxine seraient des hormones synergiques que l'on pourrait considérer comme complémentaires; leur métabolisme est souvent modifié dans l'hyperthyroïdose; l'adrénaline participerait à la régulation de l'hormone thyroïdienne.

Les observations cliniques sont trop insuffisantes pour qu'il soit possible de se faire une opinion au sujet des effets des médullo-surrénales sur l'activité thyroïdienne.

IV. - Modifications du fonctionnement thyroïdien au cours des traitements hormonaux.

Si les modifications du fonctionnement thyroïdien au cours des différentes maladies de la glande surrénale ont jusqu'ici été peu étudiées, l'action d'A.C.T.H. et des hormones corticosurrénales sur l'activité de la glande thyroïde a fait l'objet de nombreux travaux.

Nous envisagerons successivement les modifications survenues après traitements par la désoxycorticostérone, par la cortisone et par la corticostimuline.

1° ACTION DE L'ACÉTATE DE DÉSOXYCORTICOSTÉRONE.

THORN, DORRANCE et DAY (I, 52) ont observé de nombreux addisoniens traités par l'acétate de désoxycorticostérone (*doca*). Ces auteurs ont pratiqué à plusieurs reprises, au cours du traitement, l'évaluation du métabolisme basal. Ils ont vu que : dans la majorité des cas (64 %) la valeur du métabolisme basal était normale, comprise entre + 10 % et - 10 %; dans 10 % des cas, l'augmentation de la valeur du métabolisme basal était supérieure à + 10 %; dans 26 % des cas, elle était inférieure à - 10 %. Dans ce dernier groupe, 35 % des malades avaient un métabolisme basal diminué au-delà de - 20 %, et présentaient une déficience thyroïdienne cliniquement évidente.

HILL, REISS, FORSHAM et THORN (I, 32) rapportent les examens biologiques pratiqués au cours du traitement par la désoxycorticostérone chez des addisoniens : dans 28 cas, le gradient d'accumulation de l'iode I^{131} varie de 0,7 à 9,0 avec une moyenne de 3,4 (valeur moyenne chez des sujets normaux : 3,7); dans 18 cas, le taux des protéines iodées dans le sang varie de 2,4 γ % à 6,0 γ % avec une moyenne de 4,6 γ % (valeur moyenne chez des sujets normaux : 5,5 γ %); dans 55 cas, le métabolisme basal varie de - 27 % à + 18 % avec une moyenne de - 5 %. Avec trois épreuves différentes, ces auteurs ont donc constaté que chez l'addisonien traité, les moyennes sont inférieures à celles du sujet normal.

ZINGG et PERRY (I, 54) ont montré que l'acétate de désoxycorticostérone administré à des sujets normaux, entraînait dans 85 % des cas une diminution de la fixation de I^{131} , ainsi qu'une diminution du taux dans le sang de l'iode protéique.

TABLEAU I

Maladie	Auteurs	Histologie	Métabolisme basal	Fixation d'I ¹³¹	Taux de protéines iodées dans le sang
Maladie d'Addison	KREIBIG (1928) KÖHLER (1931) BASTENIE (1944) SLOPER (1953)	atrophie atrophie involution dans 50 % — involution dans des cas — infiltration lymphocy- taire et fibrose con- jonctive dans 60 % des cas		normale ou diminuée	
	BERLOW (1953)				
Syndrome de Cushing	S. HILL et coll. (1950)		normal	diminution de 60 à 84 % des cas au mo- ment des poussées	normal
	L. SOFFER et coll. (1955)		normal ou diminué dans 90 % des cas		
	E. BAULIEU (1958)		normal		
Médullo- surrénalome	SHAPIRO (1951) HERMANN, ETIENNE- MARTIN et coll. (1954) DE GENNES FERROS (1953)	hypertrophie nodulaire hyperplasie	augmenté augmenté		
		fibrose régressive		très augmentée	

Activité de la thyroïde au cours de la maladie d'Addison, du syndrome de Cushing et du médullo-surrénalome, selon quelques auteurs.

2° ACTION DE LA CORTISONE ET DE LA CORTICOSTIMULINE.

Nous résumerons les effets de la cortisone sur l'activité de la glande thyroïde successivement chez les sujets normaux ou chez des malades ne présentant pas de troubles endocriniens, puis chez les sujets ayant un dysfonctionnement endocrinien.

SPRAGUE et coll. (I, 50) constatent chez des sujets atteints d'arthrite rhumatismale traités par A.C.T.H. et par la cortisone, une diminution modérée du métabolisme de base.

HARDY, RIEGEL et ERISMAN (I, 28, 29) ont comparé les résultats obtenus par le dosage des protéines iodées dans le sang chez des sujets normaux, chez des sujets présentant des troubles thyroïdiens, et chez des sujets traités par A.C.T.H. et la cortisone pour des maladies non endocriniennes :

a) chez les sujets normaux, le taux des protéines iodées dans le sang variait entre 3 γ % et 6 γ %;

b) chez les sujets ayant un fonctionnement thyroïdien anormal, le taux variait de 1 γ % dans le crétinisme, à 16 γ % dans le goitre thyrotoxique;

c) l'administration d'A.C.T.H. ou de cortisone fut suivie d'une diminution du taux des protéines iodées dans le sang.

En 1951, FREDERICKSON (I, 22) trouvait une diminution importante du fonctionnement thyroïdien à la suite d'un traitement par des doses massives de cortisone administrées à des sujets normothyroïdiens. En 1952, FREDERICKSON reprit avec FORSHAM et THORN (I, 23), l'étude du développement et de la durée de la suppression de la fixation de l'iode radio-actif par la thyroïde, celle des modifications des protéines iodées et du cholestérol sanguin à la suite de l'administration de doses massives (400 à 500 mg par jour) de cortisone chez 11 sujets normothyroïdiens et chez 2 sujets atteints d'un goitre exophtalmique; ces auteurs ont constaté : une nette dépression de la fixation de I^{131} ; une diminution du taux dans le sang des protéines iodées avec augmentation du cholestérol sanguin, chez les sujets normothyroïdiens. Dans les deux cas de goitre exophtalmique le même traitement ne fut pas suivi d'une dépression thyroïdienne.

WOLFSON et coll. (I, 53) ont créé le terme d' « hypothyroïdisme corticogénique ». Pour ces auteurs, le retentissement sur la glande thyroïde d'un traitement prolongé par A.C.T.H. ou par la cortisone est presque constant. Ils ont suivi des malades traités de façon continue et prolongée par A.C.T.H. et la cortisone pour des maladies rhumatismales. Ils se sont basés pour apprécier l'hypothyroïdisme sur les tests suivants :

- un taux de protéines iodées dans le sang inférieur à 4,0 γ % ;
- une fixation de I^{131} variant dans les mêmes limites que dans les cas de myxœdème;
- un métabolisme basal au-dessous de — 15 %;
- une diminution dans la réponse clinique ou biologique à l'administration quotidienne d'A.C.T.H. avec rapide amélioration de cette réponse par addition d'extraits thyroïdiens;
- une chute rapide du cholestérol sanguin et de son pourcentage d'estérification lorsque de petites quantités de thyroïde étaient ajoutées à l'administration quotidienne d'A.C.T.H.

En fonction de ces critères, les auteurs ont trouvé un net degré d'insuffisance thyroïdienne chez les malades qu'ils ont observés. Toutefois ils remarquent que certains effets secondaires d'A.C.T.H. ou de la cortisone peuvent masquer l'hypothyroïdie, ainsi :

a) l'action calorigénique d'A.C.T.H. et de la cortisone peut avoir pour conséquence un métabolisme basal normal ou peu abaissé;

b) A.C.T.H. diminue le taux de cholestérol sanguin qui est habituellement augmenté au cours de l'hypothyroïdie.

BERSON et YALOW (I, 10) ont étudié, parallèlement à la fixation de I^{131} par la thyroïde, l'élimination rénale et les clearances thyroïdienne et rénale de l'iode marqué chez des sujets normaux soumis à des traitements par la cortisone. Ils ont noté dans 96 % des cas une diminution de la fonction d'accumulation de l'iode par la thyroïde, ainsi qu'une élévation de la clearance rénale de l'iode qui tend d'ailleurs à revenir à la normale au cours des traitements prolongés, alors que l'inhibition de la fonction thyroïdienne va en augmentant, pour disparaître assez rapidement après cessation du traitement.

KUHL et ZIFF (I, 37) obtiennent des résultats identiques par l'étude de l'élimination urinaire de I^{131} chez 10 sujets normaux recevant A.C.T.H. ou de la cortisone, ils constatent : — 7 fois une augmentation de l'élimination urinaire de l'iode radio-actif dans les 48 premières heures du traitement; — 2 fois une légère augmentation; — 1 fois une diminution. Ces résultats persistent au cours du traitement, mais lorsque celui-ci est suspendu la valeur moyenne du taux d'élimination urinaire de l'iode est la même qu'avant le traitement.

ZINGG et PERRY (I, 54) observent avec la cortisone une action dépressive sur la fixation de I^{131} par la thyroïde, identique à celle qu'ils ont obtenue avec l'acétate de désoxycorticostérone.

GREENMAN et coll. (I, 27) ont dosé le taux d'iode protéique dans le sang avant, pendant et après traitement par la cortisone chez un groupe d'enfants qui étaient soignés pour une myocardite rhumatismale aiguë. Avant le traitement, les valeurs de ce taux étaient comprises entre des limites normales (3,5 γ % à 7,5 γ %). Au cours du traitement qui a duré deux semaines, les valeurs de ce taux s'abaissent entre 3,4 γ % et 1,5 γ %; la diminution du taux d'iode protéique dans le sang persiste approximativement une semaine après l'arrêt du traitement.

Plusieurs auteurs ont constaté l'apparition de modifications de l'activité thyroïdienne après traitement par la cortisone au cours de la maladie d'Addison. REISS, RIGGS, THORN et FORSHAM (I, 45) ont les premiers montré que l'administration de cortisone chez plusieurs addisoniens entraînait tout d'abord une augmentation de la fixation de I^{131} par la thyroïde, bientôt suivie d'une diminution qu'il considère comme la traduction d'un hypofonctionnement thyroïdien. Dans une autre série d'observations, les auteurs précédemment cités et HILL (I, 32) notent chez 8 addisoniens traités avec 50 à 100 mg par jour d'acétate de cortisone pendant deux à trois jours : une augmentation de 30 à 100 % du gradient d'accumulation dans 4 cas; une diminution dans deux cas et aucun changement dans deux autres cas.

Ces résultats semblent, au premier abord, s'opposer aux modifications habituellement rencontrées au cours des traitements de la maladie d'Addison

par A.C.T.H. ou par les hormones surrénaliennes. En fait, les auteurs expliquent cette discordance en émettant l'hypothèse qu'au cours de la maladie d'Addison la diminution de l'activité thyroïdienne qui survient en général à la suite des traitements par A.C.T.H. et par la cortisone, est précédée d'une phase de stimulation initiale.

BERLOW (I, 9) cite les observations de 8 sujets atteints de maladie d'Addison dans lesquelles, au cours du traitement par la cortisone, la fonction thyroïdienne passe par deux phases : une phase initiale et transitoire d'hyperthyroïdie, suivie d'une phase durable d'hypothyroïdie.

L'influence d'A.C.T.H. et celle de la cortisone sur l'activité thyroïdienne ont surtout été étudiées au cours de traitements qui associaient les deux hormones. Toutefois certains auteurs ont recherché plus particulièrement l'action de la *corticostimuline*.

THORN (I, 51, 52) constate que l'administration prolongée d'A.C.T.H. comme celle de cortisone, entraîne une dépression du fonctionnement thyroïdien; mais dans bien des cas, il y a initialement et de façon transitoire une activation de la thyroïde, traduite par une augmentation du taux d'accumulation de I^{131} dans la thyroïde. Cet auteur remarque également que des hyperthyroïdiens traités par A.C.T.H. présentent au bout d'un certain temps une chute satisfaisante du taux des protéines iodées dans le sang, du métabolisme basal et de la fixation de l'iode radio-actif par la glande thyroïde. Pour THORN, il semble possible que la réduction de l'activité thyroïdienne par la corticostimuline puisse refléter en partie du moins, une action dépressive du taux élevé des stéroïdes surrénaliens sur la fonction thyroïdienne hypophysaire. Cette hypothèse est renforcée expérimentalement par le fait que l'administration de thyroïdostimuline à un sujet dont l'activité thyroïdienne avait été réduite préalablement par un traitement avec A.C.T.H. entraîne une augmentation très nette de la fixation de I^{131} , une élévation du métabolisme basal et une augmentation du taux des protéines iodées dans le sang.

HILL (I, 32) a examiné les modifications du fonctionnement de la thyroïde par la corticostimuline chez des sujets normaux : 10 sujets ont reçu A.C.T.H. pendant une période de temps variant de 8 à 33 jours : en même temps qu'une prompt réponse du cortex surrénal, l'auteur observe une diminution de 77 % du gradient d'accumulation de I^{131} . Chez les mêmes sujets, il a pu évaluer : 9 fois le taux de protéines iodées dans le sang qui est diminué dans 6 cas, légèrement augmenté dans 2 cas et inchangé dans un cas; 6 fois le métabolisme basal qui est normal dans 3 cas, légèrement diminué dans 2 et faiblement augmenté chez un sujet.

Au cours d'un syndrome de Cushing chez un malade non traité, le même auteur relate que l'administration d'A.C.T.H. pendant 36 heures a entraîné une réponse surrénalienne traduite par l'augmentation des 17-cétostéroïdes urinaires (7 fois le taux initial) et que simultanément le gradient d'accumulation de I^{131} a diminué, passant de 1,9 à 0,5, alors que le taux des protéines iodées dans le sang restait inchangé et que le métabolisme basal était légèrement augmenté.

En résumé, les avis des divers auteurs au sujet des modifications du fonctionnement thyroïdien au cours des traitements par l'acétate de désoxycorticostérone, la cortisone et la corticostimuline semblent dans l'ensemble

TABEAU 2

Hormones	Etats	Auteurs	Métabolisme basal	Fixation de ^{131}I	Taux des protéines iodées dans le sang
DOCA	sujets normaux mal. d'Addison	ZINCC et PERRY (1953) THORN et coll. (1942)	normal dans 64 % augmenté dans 10 % diminué dans 26 % diminué	diminuée	diminué
	sujets normaux	HULL et coll. (1950) FREDERICKSON (1951) FREDERICKSON et coll. (1952) BERSON et YALOW (1952) ZINCC et PERRY (1953)		diminuée nettement diminuée	diminué diminué
	mal. diverses	SPRAGUE et coll. (1950) HARDY et coll. (1950) WOLFSON (1950) GREENMAN et coll. (1956) REISS et coll. (1950) HULL et coll. (1950)	diminué légèrement diminué	diminuée diminuée diminuée ou inchang. dans 50 % des cas augment. dans 50 %	nettement diminué diminué diminué
CORTISONE	mal. d'Addison				
	sujets normaux	HULL et coll. (1950)	inchangé dans 50 % diminué dans 35 % augmenté dans 15 % diminué	diminuée dans 77 %	diminué dans 70 % augmenté dans 20 % inchangé dans 10 % diminué
A.C.T.H.	mal. de Basedow	THORN (1950)		diminuée	inchangé
	mal. diverses synd. de Cushing	THORN (1950) HULL et coll. (1950)	légèrement augmenté	diminuée diminuée	inchangé

Activité de la thyroïde au cours des traitements par l'acétate de désocycorticoténone, par la cortisone et par la cortico-stimuline, chez des sujets normaux et des sujets atteints de syndrome de Cushing, de maladie d'Addison, de maladie de Basedow, et de maladies diverses, selon quelques auteurs.

assez concordants : ces traitements hormonaux peuvent entraîner une diminution de l'activité de la thyroïde; pour certains auteurs, cette inhibition surviendrait après une courte phase d'hyperthyroïdie. Le mécanisme le plus souvent invoqué pour expliquer ces modifications est une action de relais au niveau de l'hypophyse dont la fonction thyroïdienne serait ralentie. Toutefois aucun fait clinique n'apporte clairement la preuve d'un tel mécanisme.

V. - Conclusions.

Quand on considère les données de la pathologie humaine, il est difficile d'aboutir à des conclusions définitives au sujet de l'influence des surrénales sur le fonctionnement thyroïdien. Cela est dû en partie à ce qu'un syndrome clinique consécutif à un trouble ou à une maladie de la surrénale se rencontre rarement à l'état pur; il est le plus souvent associé à des signes qui traduisent des perturbations de l'équilibre endocrinien général et qui masquent les symptômes propres à l'atteinte surrénalienne. Ainsi il n'est pas possible d'affirmer que dans une maladie d'Addison ou dans un hypercorticisme, n'interviennent pas d'autres glandes endocrines, en particulier l'hypophyse; le syndrome de Cushing en est probablement un exemple typique. D'autre part au cours des traitements par la cortisone et la corticostimuline la thérapeutique modifie l'équilibre endocrinien déjà rompu par la maladie que l'on se propose de soigner et il est alors délicat d'apprécier l'action particulière de telle ou telle hormone sur l'activité thyroïdienne. Enfin, le fonctionnement thyroïdien n'a pas été étudié d'une manière systématique dans les maladies de la surrénale et pendant les traitements de ces maladies; les observations valables sont encore assez peu nombreuses et parfois contradictoires.

Malgré ces restrictions, on peut retenir les faits suivants :

- 1° L'action des médullo-surrénalomes sur la thyroïde n'est pas connue.
- 2° La plupart des auteurs ont constaté que la maladie d'Addison et le syndrome de Cushing produisaient un ralentissement de l'activité thyroïdienne sinon une inhibition.
- 3° Au cours des traitements hormonaux, l'acétate de désoxycorticostérone, la cortisone et la corticostimuline semblent avoir une action inhibitrice sur la thyroïde.

Les données cliniques ont le grand mérite d'ouvrir la voie à l'expérimentation animale et permettent avec celle-ci de mieux comprendre les mécanismes hormonaux qui interviennent dans les corrélations thyro-surrénaliennes.

DEUXIEME PARTIE

DONNÉES EXPÉRIMENTALES

Bien que de nombreuses recherches aient été consacrées à l'étude de l'influence des surrénales sur la thyroïde chez l'animal, il est encore assez difficile de dégager des conclusions définitives de toutes ces observations qui souvent paraissent contradictoires. Cela est dû en partie au fait que les auteurs n'emploient pas les mêmes méthodes pour juger du fonctionnement thyroïdien. Aux tests morphologiques de l'histologie classique, sont venues s'associer ces dernières années, les techniques utilisant l'iode radioactif I^{131} , mesurant soit sa fixation par la thyroïde, soit sa libération sanguine. Enfin, le perfectionnement de l'historadiographie thyroïdienne et le développement de la cytologie du follicule thyroïdien grâce au microscope électronique apportent des vues entièrement nouvelles. Toutefois, il est encore prématuré de comparer les valeurs relatives de ces diverses méthodes, les unes appréciant plus particulièrement la fonction thyrotrope de l'hypophyse, les autres donnant plus de précision sur l'élaboration et la sécrétion des hormones thyroïdiennes; ces raisons expliquant peut-être les divergences entre les résultats expérimentaux [voir Gross (II, 28)].

Nous envisagerons successivement les actions sur la thyroïde : de la corticostimuline, de divers stéroïdes surrénaliens (cortisone, hydrocortisone, désoxycorticostérone), celles de l'adrénaline et du stress en général, celles de la surrénalectomie et des facteurs hormonaux qui peuvent intervenir indirectement sur la thyroïde par l'intermédiaire de la surrénale. Les travaux sont trop nombreux sur ces différents sujets pour vouloir en faire une revue détaillée. Nous ne citerons que les observations les plus importantes, renvoyant aux ouvrages et mémoires des auteurs suivants, dans lesquels on trouvera une abondante bibliographie : HARRIS (II, 33), MONEY. RAWSON et coll. (II, 46, 47), GELLHORN (II, 26), TUCHMANN-DUPLESSIS (II, 59), BROWN-GRANT (II, 8), BROWN-GRANT et GIBSON (II, 11), de VISSCHER et BECKERS (I, 19).

I. - Action de la corticostimuline et des stéroïdes surrénaliens.

Les auteurs ont surtout étudié les effets sur la thyroïde de la cortisone et de la corticostimuline; beaucoup plus rarement ceux de l'hydrocortisone,

de la corticostérone et de la désoxycorticostérone. Les résultats sont assez divergents; pour les uns, ces hormones ne modifient pas l'activité de la thyroïde pour les autres elles l'augmentent; pour la majorité cependant, elles diminuent ou inhibent la fonction thyroïdienne.

1° ACTION DE LA CORTICOSTIMULINE ET DE LA CORTISONE

a) Un certain nombre d'auteurs ont constaté que ces hormones n'altèrent pas la thyroïde. Ainsi, D'ANGELO et coll. n'observent pas de diminution significative du poids de la thyroïde (II, 18); plusieurs auteurs ne notent pas de modifications histologiques de la thyroïde : WINTER et coll. (II, 63); BOTKIN et JENSEN (II, 6); LEDERER (II, 39); CLOSON et coll. (II, 14); MERCIER-PAROT et TUCHMANN-DUPLESSIS (II, 43); BAKER (II, 2); pour HILL et coll. (I, 32), pour INGBAR et FREINKEL (II, 38), les glucocorticoïdes n'influencent pas le taux d'iode hormonal dans le sang; etc. [voir TUCHMANN-DUPLESSIS (II, 59), et DE VISSCHER et BECKERS (I, 19)].

b) Pour MIGEON et coll. (II, 44), ainsi que pour SHIPLEY et MC INTYRE (II, 54), la corticostimuline et la cortisone produiraient une augmentation de la fixation du radio-iode. Plusieurs résultats morphologiques sont aussi en faveur d'une action stimulante de la cortisone sur l'activité thyroïdienne : BASTENIE et coll. (II, 4); STUX (II, 58); HALMI chez le rat hypophysectomisé (II, 30); HIGGINS et coll. (II, 35); LEROY (II, 42); P. DELOST et H. DELOST (II, 21), obtiennent chez les rongeurs sauvages une nette stimulation de l'épithélium thyroïdien avec la cortisone; il se pourrait, d'après ces auteurs, que les effets de la cortisone soient différents d'une espèce animale à l'autre, à moins que la cortisone soit goitrigène dans certaines circonstances indéterminées. D'autres auteurs ont signalé la possibilité d'une telle action goitrigène de la cortisone [voir BASTENIE et coll. (II, 4), HIGGINS et coll. (II, 35), HALMI (II, 30)]. P. DELOST et H. DELOST (II, 21), observent une augmentation de la fonction thyrotrope mesurée par les tests histophysiologiques chez l'animal surrénalectomisé traité par la cortisone; BROWN-GRANT (II, 8), constate des faits analogues chez le rat surrénalectomisé, la cortisone produisant un accroissement de la libération de I^{131} .

c) Pour la grande majorité des chercheurs, la cortisone et A.C.T.H. inhibent l'activité thyroïdienne, mesurée par diverses méthodes. Diminution pondérale de la glande [voir MONEY et coll. (II, 47)]; image histologique de repos [voir PERRY (II, 51), CHEYMOL et coll. (II, 13), LEDERER (II, 40), etc.]; réduction de la fixation de I^{131} par la thyroïde, diminution de la libération de l'iode organique marqué, et abaissement du taux de l'iode protidique du sérum [nombreux auteurs, voir en particulier pour le rat : MONEY et coll. (II, 46); SOFFER et coll. (II, 57); COURRIER et coll. (II, 17), utilisant le rapport de radioactivité H/P (II, 16); BROWN-GRANT (II, 8); consulter l'importante bibliographie sur ce sujet de DE VISSCHER et BECKERS (I, 19)].

d) *Recherches sur le mécanisme d'action de ces hormones.* — Il est difficile de savoir comment agissent la cortisone et A.C.T.H. sur la thyroïde. Trois groupes de recherches apportent chacun des preuves à trois hypothèses différentes. Pour plusieurs auteurs, ces hormones agiraient par l'inter-

médiaire de l'hypophyse qui serait indispensable pour qu'elles produisent une inhibition de la thyroïde [HALMI et coll. (II, 31); INGBAR (II, 37); BROWN-GRANT et coll. (II, 9), etc.]. Pour d'autres, cortisone et A.C.T.H. auraient une action directe sur la thyroïde [RAWSON (II, 52); MONEY (II, 45), etc.], à moins qu'intervienne l'augmentation de la clearance rénale de l'iode constatée chez l'animal hypophysectomisé [INGBAR (II, 37); PARIS et coll. (II, 48)]. Enfin, il n'est pas exclu que la cortisone agisse d'une manière périphérique sur l'utilisation de l'iode hormonal en réduisant les actions métaboliques de la thyroxine [BASTENIE et KOWALEWSKI (II, 3); BONDY et HAGEWOOD (II, 5)]. Pour ces mêmes auteurs, la cortisone pourrait diminuer la synthèse de la thyroxine et ralentir en même temps sa destruction périphérique; ces effets antagonistes expliquant la non-modification morphologique de la thyroïde par la cortisone dans certains cas.

2° ACTION DE L'HYDROCORTISONE ET DE LA CORTICOSTÉRONE

On a peu d'observations au sujet de l'action de ces deux hormones sur l'activité thyroïdienne. BROWN-GRANT (II, 8) a montré que la corticostérone et l'hydrocortisone réduisaient le taux de libération de I^{131} à la fois chez le rat et le lapin. D'après cet auteur, chez le lapin, l'hydrocortisone semble être plus puissante que la cortisone alors que la corticostérone est moins efficace que les composés E ou F, ce qui confirme sa basse activité. Ainsi, ces deux glucocorticostéroïdes, qui sont des produits normaux du cortex surrénal chez le rat et le lapin, sont capables de ralentir l'activité thyroïdienne: ils apportent une preuve physiologique de valeur à l'inhibition thyroïdienne par les stéroïdes surrénaliens. Ces données expérimentales de BROWN-GRANT ont été confirmées par quelques études cliniques [en ce qui concerne l'hydrocortisone voir PERERA et coll. (II, 49); HOUSSAY (II, 36)].

3° ACTION DE LA DÉSOXYCORTICOSTÉRONE

L'action de cette hormone sur la thyroïde est discutée, car les résultats sont discordants souvent en fonction des méthodes utilisées. Pour les auteurs qui ont employé la fixation de I^{131} ou la libération de l'iode organique marqué, la désoxycorticostérone est sans effet [PASCHKIS et coll. (I, 42); MIGEON et coll. (II, 44); BROWN-GRANT et coll. (II, 9); COURRIER et coll. (II, 17)]; ou bien elle diminue l'activité thyroïdienne [ZINGG et PERRY (I, 54); MONEY et coll. (II, 47)]. Pour COMBESCOT et RIVIÈRE (II, 15), les méthodes histologiques attestent du ralentissement de la fonction thyroïdienne après traitement par la désoxycorticostérone.

II. - Action de l'adrénaline et du stress.

L'expérimentation apporte dans ce domaine des données assez contradictoires aussi bien celle qui utilise l'injection d'adrénaline que celle qui stimule le système nerveux sympathique. En effet, les résultats relatifs à la stimulation ou à la section du sympathique cervical sont fort divergents: CANNON et coll. (II, 12) ont décrit chez le chat une augmentation du métabolisme basal; ROGOFF (II, 53), HANEY (II, 32) n'observent pas de modifications du métabolisme basal ni de la concentration des hormones

thyroïdiennes dans le sang après stimulation électrique du sympathique cervical, alors que HELLIN et ZILLIACUS (II, 34), opérant dans les mêmes conditions, trouvent chez le chat une diminution de la fixation de l'iode dans la thyroïde. LEE et BACQ constatent que la sympathectomie cervicale n'a pas d'effet sur le métabolisme basal du rat (II, 41), alors que la même opération chez le lapin, pour FLORENTIN et coll. (II, 24), ne modifie pas la structure histologique de la thyroïde, et que pour UOTILA (II, 60) elle produit un hypofonctionnement thyroïdien chez le rat. Plusieurs observations histologiques chez divers animaux sont en faveur d'une hypertrophie thyroïdienne provoquée par l'administration d'adrénaline : GOETSH (II, 27). PERRY (II, 50), SOFFER et coll. (II, 55). Toutefois DELOST et CARTERET (II, 23) trouvent chez la souris une nette inhibition histophysique après un traitement prolongé par l'adrénaline.

L'introduction dans l'expérimentation de méthodes utilisant comme test de l'activité thyroïdienne les mesures de la fixation ou de la libération de l'iode I^{131} a permis une nouvelle investigation des effets de l'adrénaline sur l'activité thyroïdienne. Ces recherches montrent dans l'ensemble que l'adrénaline diminue le fonctionnement thyroïdien : SOFFER et coll. (II, 56). BOTKIN et JENSEN (II, 7), HAIGH et coll. (II, 29) chez le lapin; WILLIAMS et coll. chez le rat (II, 62), etc. BROWN-GRANT et GIBSON, qui récemment ont longuement étudié ce problème et dans le mémoire desquels on trouvera une mise au point précise et une importante bibliographie (II, 11), apportent les conclusions suivantes à leurs travaux sur le lapin : la fixation de radio-iode par la thyroïde montre que l'adrénaline et la noradrénaline produisent une inhibition complète quatre heures après l'injection intraveineuse de I^{131} ; la noradrénaline étant huit fois moins active que l'adrénaline.

C'est ici qu'il faut ranger probablement l'action du stress en général. Plusieurs auteurs rapportent la diminution de la fixation de I^{131} par la thyroïde du rat après des stress aigus de types divers; d'autres ont aussi observé chez le lapin soumis à des stress émotionnels, une réduction de la libération de I^{131} dans le sang. Il y a de grandes chances pour que la réponse de la thyroïde au stress passe par la médullo-surrénale et la sécrétion réflexe d'adrénaline. Les expériences précises chez le lapin de BROWN-GRANT et GIBSON en témoignent (II, 11) : l'insuline et le traumatisme chirurgical réduisent et inhibent la fixation de I^{131} chez l'animal intact; l'inhibition ne se produit plus si la surrénale est énermée ou si la médullaire est enlevée [voir la discussion du rôle de la médullo-surrénale dans l'action du stress sur la thyroïde dans les mémoires de BADRICK et coll. (II, 1), et de BROWN-GRANT et GIBSON (II, 11)].

III. - Effets de la surrénalectomie sur la thyroïde

Peu d'auteurs ont étudié les effets de la surrénalectomie sur l'activité de la thyroïde chez l'animal. VERZAR et VIDOVIC (II, 61) ont observé une diminution de la fixation de I^{131} après surrénalectomie. BROWN-GRANT et coll. ont constaté que le taux de libération de I^{131} dans le sang était abaissé chez le lapin surrénalectomisé (II, 10), ainsi que chez le rat surrénalectomisé non maintenu avec le sel (II, 11); il est curieux de

noter que ces auteurs rétablissent chez ces animaux surrénalectomisés le taux de libération de I^{131} en donnant de petites doses de cortisone. Par contre, GABRILOVE et SOFFER (II, 25) montrent que la surrénalectomie produit une augmentation de la fixation de radio-iode.

Les résultats de la surrénalectomie sont donc difficiles à interpréter, d'autant plus que les auteurs n'ont pas étudié l'action à long terme de la surrénalectomie sur la thyroïde. D'autre part, le rat possède souvent des surrénales accessoires et il est délicat de tenir comme valables les effets de la surrénalectomie à longue échéance. P. DELOST et H. DELOST (II, 19) ont recherché l'action de la surrénalectomie chez certains rongeurs sauvages qui n'ont pas de surrénale accessoire, et pendant un délai de temps relativement long : 12, 15, 25, 30 jours; les tests histophysiologiques que ces auteurs ont employés pour mesurer l'activité thyroïdienne de l'hypophyse, indiquent que la surrénalectomie peut soit ne pas modifier la stimulation de la thyroïde, soit l'augmenter.

IV. - Facteurs hormonaux susceptibles de retentir indirectement sur la thyroïde par l'intermédiaire de la surrénale.

Nous avons exclu de ce travail la discussion de l'action de la thyroïde sur la surrénale, ainsi que celle des corrélations thyro-génitales et génito-surrénaliennes. Il est nécessaire toutefois de faire les remarques suivantes. De nombreuses recherches effectuées dans diverses espèces animales montrent que l'état sexuel, par exemple la castration [voir DE VISSCHER et BECKERS (I, 19), P. DELOST et H. DELOST (II, 20)], et la gestation [P. DELOST et H. DELOST (II, 19)], ainsi que les hormones sexuelles [COURRIER et coll. (II, 17), P. DELOST et H. DELOST (II, 22)], en particulier les œstrogènes [voir les détails de cette question et la bibliographie dans le rapport de DE VISSCHER et BECKERS (I, 19)], agissent plus ou moins sur le fonctionnement thyroïdien. Mais beaucoup de travaux attestent que la sexualité et les hormones sexuelles retentissent profondément sur la surrénale, soit directement, soit par relais hypophysaire [voir à ce sujet les rapports de COURRIER et coll. (I, 14), et de DELOST (I, 17, 18)]. Aussi, il est logique de supposer que la sexualité et les hormones sexuelles interviennent peut-être au moins en partie dans le fonctionnement thyroïdien par l'intermédiaire de la surrénale et de l'hypophyse. Voici une confirmation possible de cette hypothèse : la majorité des auteurs pensent que les œstrogènes diminuent l'activité thyroïdienne; or les œstrogènes produisent une augmentation pondérale de la surrénale et une hypertrophie du cortex surrénal avec sécrétion accrue des corticostéroïdes; comme nous venons de le voir dans ce chapitre, les stéroïdes surrénaliens inhibent la thyroïde, et ce mécanisme hormonal pourrait expliquer l'action des œstrogènes sur la thyroïde.

V. - Conclusions.

Bien que de nombreux faits expérimentaux soient relativement contradictoires, ce dont nous essayerons de chercher une explication à la fin de

ce travail, il nous paraît possible, en prenant les précautions d'usage, de conclure de la manière suivante à la fin de cette revue rapide de l'influence de la surrénale sur la thyroïde chez l'animal : dans l'ensemble les observations sont plutôt en faveur d'une action inhibitrice ou au moins d'un ralentissement de l'activité thyroïdienne de la part de la corticostimuline, des hormones du cortex surrénal (cortisone, hydrocortisone, corticostérone) et des hormones de la médullaire (adrénaline, noradrénaline). Les auteurs ont surtout étudié les effets des hormones surrénaliennes sur la thyroïde, délaissant ceux de la surrénalectomie expérimentale, dont on ne peut encore déduire des données définitives. Il se peut que les glandes génitales, les stéroïdes sexuels et d'autres hormones agissent sur la thyroïde par l'intermédiaire de la surrénale soit directement soit par relais hypophysaire.

Enfin, il faut insister sur le fait que la réponse de la thyroïde aux hormones surrénaliennes peut présenter des variations importantes d'une espèce animale à l'autre et que les actions pharmacodynamiques de ces hormones sont complexes et peu connues.

TROISIEME PARTIE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE CHEZ LA SOURIS

Action de la cortisone, de l'adrénaline et de leur association sur la fonction thyroïdienne.

Nous rapportons dans ce chapitre les résultats de l'étude expérimentale que nous avons entreprise chez la souris. Les données de la clinique et les données expérimentales chez l'animal étant en faveur d'une action inhibitrice des stéroïdes surrénaliens ainsi que de l'adrénaline, nous avons essayé de confirmer et d'élargir la portée de ces faits en nous plaçant dans des conditions de recherches particulières. En effet, cette étude a été faite au cours du développement post-natal de la jeune souris pour voir d'abord si la fonction thyroïdienne de l'hypophyse répondait aux hormones d'une façon différente en fonction de l'âge du jeune animal, plusieurs observations indiquant que l'hypophyse ne produisait pas ses diverses stimulines d'une manière continue et uniforme, aussi bien au cours du développement embryonnaire [voir JOST (III, 47, 48, 49, 50)] que du développement post-natal [voir DELOST (III, 23)]. Alors que les auteurs qui recherchaient les effets de l'adrénaline sur la thyroïde avaient procédé pour la plupart par injections intraveineuses observant l'action rapide de cette hormone, nous nous sommes attachés à mettre en évidence l'action prolongée de l'adrénaline, en la donnant par la voie sous-cutanée pendant quatre, sept et quatorze jours, pour les raisons que nous discuterons à la fin de l'exposé de ce travail, en particulier pour éliminer l'intervention spécifique du stress. En outre, ces recherches ont porté en grande partie sur un problème qui n'avait pas été envisagé jusqu'ici, celui de l'action de l'association de deux hormones, cortisone et adrénaline, sur le fonctionnement de la thyroïde. ce qui nous a permis de constater des faits entièrement nouveaux. Enfin, nous avons fait appel aux méthodes histologiques, à certains tests histophysiologiques, pour évaluer le fonctionnement de la thyroïde, ces méthodes ayant l'avantage de fournir des indications relativement précises sur l'activité thyroïdienne de l'hypophyse.

MATERIEL ET TECHNIQUES

I. - Matériel.

Les souris albinos utilisées dans ce travail sont issues d'une même souche homogène non pure dont l'origine des parents n'est pas connue; elles proviennent d'un élevage réalisé à Meaux (Seine-et-Marne) depuis plusieurs années et qui est rigoureusement et régulièrement contrôlé. Ces expériences ont été faites uniquement sur de jeunes souris femelles vierges, à divers âges du développement post-natal; 36, 48, 55, 66 et 72 jours. Dans chaque série, les souris sont nées le même jour, souvent elles sont de la même portée; chaque série comprend plusieurs lots, témoins et traités; les lots témoins sont formés de 5 à 10 individus; les lots traités de 8 à 10 individus; dans chaque série les animaux sont de même âge, de poids et de taille très voisins. Quatre séries ont été effectuées; la première en novembre 1956, la deuxième, la troisième et la quatrième, respectivement en janvier, février, et avril 1957.

Au cours de chaque expérience, les animaux traités et témoins ont été gardés en captivité au laboratoire et élevés dans la même animalerie avec les mêmes conditions d'éclairement, de chaleur constante ($24^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$) et de nourriture. Celle-ci est composée de blé, avoine, salade, carottes et d'aliments complets fournis par la Maison PIETREMENT, qui contiennent la plupart des vitamines; ces produits sont donnés *ad libitum* chaque jour avec de l'eau. Bien que nous n'ayons pu évaluer la quantité d'iode contenu dans le régime et absorbé chaque jour, il ne semble pas que ces souris aient été soumises soit à un régime riche en iode, soit à un régime pauvre en iode, mais à un régime équilibré en iode comme l'atteste l'examen histologique de la thyroïde des témoins dans chaque série, qui présente un état de stimulation normale et non un état d'hypo- ou d'hyperfonctionnement [(voir les discussions sur l'importance de l'iode contenu dans les régimes dans : MONEY et coll. (II, 46, 47), COURRIER et coll. (III, 12), DE VISSCHER et BECKERS (I, 19), MOREL et SIMON (III, 56, 61)]. De même, la quantité d'aliments absorbés n'a pas été mesurée, mais nous n'avons pas constaté que les animaux traités, aussi bien par la cortisone que par l'adrénaline, prenaient chaque jour moins d'aliments que les témoins [voir la bibliographie sur le rôle de l'inanition et de la sous-alimentation dans l'activité thyroïdienne de l'hypophyse dans ERSHOFF (III, 36)]; ce problème sera discuté à la fin de ce chapitre. On peut considérer que les animaux témoins et traités ont absorbé des régimes alimentaires très voisins en quantité et en qualité.

II. - Techniques des injections hormonales et de sacrifice.

Les souris ont reçu soit de la cortisone, soit de l'adrénaline, soit l'association cortisone-adrénaline par la voie sous-cutanée, aux doses et de la manière suivantes :

a) *Acétate de cortisone* Roussel (*) en suspension injectable, dosée à 25 mg par cm³; deux séries d'expériences :

1° un mg par animal par jour pendant 7 jours;

2° ou bien, un mg pour 20 g de poids corporel par animal et par jour pendant 7 jours.

b) *L'adrénaline* (chlorhydrate d'adrénaline Clin-Comar), préalablement diluée dans du sérum physiologique, a été injectée à fortes doses par la voie sous-cutanée :

1° 1,4 mg d'adrénaline par kg de poids corporel par animal et par 24 heures, en deux injections, pendant quatre jours;

2° un mg par kg de poids corporel par 24 heures et par animal en une seule injection pendant 7 et 14 jours. Il faut remarquer que, pour la souris, ce sont de très fortes doses d'adrénaline; les doses mortelles pour cette espèce étant environ de 1,5 mg à 2 mg par kg de poids corporel. Notons que les souris ont parfaitement supporté l'adrénaline à ces doses, sans aucune mortalité, bien que nous ayons utilisé de jeunes individus, dont le développement pondéral et statural n'a pas été modifié par cette hormone (voir Tableau I); alors que la cortisone a provoqué un arrêt du développement et un certain nombre de morts.

c) *Association cortisone-adrénaline* : les deux hormones sont injectées simultanément par la voie sous-cutanée pendant 7 jours consécutifs. Trois séries :

1° un mg de cortisone par 20 g de poids corporel et un mg d'adrénaline par kg de poids chaque jour;

2° un mg de cortisone et 0,02 mg d'adrénaline par animal chaque jour;

3° 0,6 mg de cortisone et 0,02 mg d'adrénaline par animal chaque jour. (On trouvera les doses totales dans les tableaux correspondants.)

Tous les animaux ont été sacrifiés à l'éther le lendemain de la dernière injection: les témoins sont sacrifiés le même jour que les traités. Chaque animal est immédiatement pesé et mesuré après le sacrifice; l'autopsie est pratiquée; les organes génitaux sont mesurés et fixés; les deux surrénales sont pesées et fixées; la thyroïde est prélevée avec la trachée sans être pesée et fixée rapidement avec l'hypophyse pour l'étude histologique.

III. - Techniques histologiques.

Voici résumées les techniques que nous avons utilisées pour fixer, inclure à la paraffine et colorer les thyroïdes. Les thyroïdes sont fixées 24 heures dans le mélange fixateur classique Zenker-formol-acide acétique; après lavage à l'eau courante pendant 24 heures, elles subissent les divers temps de l'inclusion de la manière suivante :

— 24 heures dans l'alcool à 90° 24 heures dans l'alcool butylique usagé, 24 heures dans l'alcool butylique pur, à la température du laboratoire.

(*) Nous remercions ici vivement les Laboratoires ROUSSEL, qui ont bien voulu nous fournir gracieusement la cortisone utilisée dans ces expériences.

— Puis à l'étuve à 58°, 24 heures dans un mélange à parties égales d'alcool butylique pur et de paraffine fondue, et 24 heures dans un bain de paraffine pure

— Inclusion le sixième jour. Les thyroïdes sont débitées en série au microtome en coupes de 7 μ , étalées, colorées par la technique habituelle hémalum-éosine et montées au baume.

IV. - Appréciation de l'activité thyroïdienne et de la fonction thyrotrope de l'hypophyse.

L'état de stimulation de la thyroïde a été évalué, d'une part, par l'examen thyroïdien classique, d'autre part, par l'emploi de divers tests histophysiologiques.

a) Examen histologique de la thyroïde.

L'activité thyroïdienne a d'abord été contrôlée pour chaque animal sur toutes les sections de la thyroïde et dans les différentes parties de la glande, par l'examen histologique classique qui comporte l'étude : de la grandeur des follicules, de l'importance de la colloïde, des vacuoles de résorption, de la hauteur de l'épithélium, de ses replis, de l'état des noyaux, du collapsus plus ou moins marqué des follicules, etc.

Depuis trente ans, de nombreux auteurs se sont efforcés de préciser la valeur de ces examens morphologiques; on trouvera la bibliographie à ce sujet dans les mémoires des auteurs suivants : ARON (III, 1, 2, 3, 4), de ROBERTIS (III, 35), FLORENTIN et GRUJIC (III, 37), LEVER (III, 53), PONSE (III, 58), VERNE (III, 69), UOTILA (III, 64), et plus particulièrement dans les rapports de PONSE (III, 59), et de GROSS (II, 28).

b) Tests histophysiologiques.

Nous avons utilisé quatre tests dont nous donnons une rapide description.

1. — LE RAPPORT S/P [P. DELOST et H. DELOST (II, 20)]. — C'est le rapport entre la somme des surfaces, exprimée en dixième de mm², de la plus grande section histologique transversale et centrale de chaque lobe thyroïdien et le poids de l'animal exprimé en gramme; il est supérieur à l'unité. Les surfaces des lobes thyroïdiens sont projetées au moyen d'une chambre claire sur une feuille de papier et calculées en dixième de mm² par pesage ou planimétrie. Ce rapport, proposé par P. DELOST et H. DELOST en 1957, est pour ces auteurs préférable au test du poids de la thyroïde; en effet, il offre divers avantages : il élimine les manipulations de la thyroïde qui au cours de la pesée risquent de vider la glande de son sang; il varie parallèlement aux autres tests histophysiologiques; il peut être comparé à ces tests puisqu'ils sont étudiés sur la même section de surface de parenchyme thyroïdien.

Il ne prétend donner qu'une mesure rapide et relativement précise du volume fonctionnel de la glande qui n'est pas indiqué par les autres tests et dont il devient ainsi le complément; il varie dans le même sens

que le volume fonctionnel. Il serait évidemment préférable pour évaluer le volume thyroïdien total, de faire la somme de toutes les coupes en série de la glande; mais le grand nombre de coupes en fait une pratique longue et difficile, surtout lorsqu'elle est effectuée sur de nombreux animaux.

Il a donné à P. DELOST et H. DELOST des résultats assez constants pour qu'il soit considéré comme un test simple et valable dans une certaine mesure du volume fonctionnel de la thyroïde. On trouvera dans les tableaux récapitulatifs le rapport S/P ainsi que la surface brute exprimée en dixième de mm² (S).

2. — LES TESTS DE LEVER et de UOTILA. — [(III, 51, 52, 53, 54, 55, 65), modifiés par DELOST (II, 20)]. Ils sont tous calculés dans la partie médiane de la coupe centrale qui a servi à évaluer le rapport S/P.

a) *Le pourcentage de colloïde (C %)* [LEVER (III, 53)]. — Il est obtenu en dessinant à la chambre claire sur un carré de 5 cm de côté, la colloïde de la partie médiane, en la pesant et en calculant son pourcentage par rapport à la surface de parenchyme dessiné; plusieurs carrés sont nécessaires pour une seule thyroïde.

b) *Le rapport d/n* [LEVER (III, 51)]. — Il est déterminé sur les sections médianes d'au moins 20 follicules centraux. *d* représente la somme exprimée en μ des diamètres moyens des 20 follicules (deux diamètres sont mesurés dans chaque follicule); *n* la somme des nombres de cellules épithéliales de ces follicules. Ce rapport varie en sens inverse de l'état de stimulation de la thyroïde par la thyroestimuline.

c) *Le pourcentage d'épithélium (E %)* [UOTILA (III, 65); UOTILA et KANNAS (III, 66); TALA (III, 62)]. — Il est obtenu en projetant une ligne droite de 10 cm sur la section médiane de la thyroïde et en calculant, par rapport à la longueur totale de cette ligne, le pourcentage de segments couverts par l'épithélium; plusieurs lignes sont dispersées dans divers sens et on fait la moyenne des pourcentages des différentes lignes.

3. — VALEUR DES TESTS HISTOPHYSIOLOGIQUES. — Ces tests mesurent avant tout l'état de stimulation de la thyroïde par la thyroestimuline; ils donnent des indications précises sur l'activité thyroïdienne de l'hypophyse, dont ils restent des témoins fidèles. Ils ne prétendent pas toutefois évaluer toute l'activité thyroïdienne, car, en particulier, ils ne renseignent pas sur plusieurs processus qui sont dans la thyroïde, au moins en partie, sous la dépendance de la thyroestimuline, tels la fixation de l'iode par la glande, la formation de l'iode organique et la libération des hormones thyroïdiennes dans le sang.

Il ne nous appartient pas de juger ici les valeurs relatives des diverses méthodes capables d'apprécier l'activité thyroïdienne, mais il semble que les méthodes histophysiologiques révèlent plutôt l'activité thyroïdienne et que les méthodes employant l'iode radio-actif précisent l'élaboration dans la glande et la sécrétion dans le sang des hormones thyroïdiennes.

On trouvera la description des principales techniques utilisant l'iode radio-actif, telles que la fixation de I¹³¹ par la thyroïde, la libération de

l'iode marqué dans le sang, le rapport H/P des radio-activités des hématies et du plasma de COURRIER et coll., la concentration du radio-iodure par radio-autographie, etc., dans les mémoires suivants : ASTWOOD (III, 5, 6, 7), TAUROG et coll. (III, 63), INGBAR (III, 46), HALMI (III, 45), COURRIER (III, 8, 10), COURRIER et coll. (II, 16; III, 11, 13, 14, 15, 16, 18), FONTAINE (III, 38), FONTAINE et coll. (III, 39, 40, 41), OLIVEREAU (III, 57) et plus spécialement dans les rapports de DE VISSCHER et BECKERS (I, 19) et de GROSS (II, 28).

Il y aurait intérêt à associer dans la même expérimentation l'histo-physiologie et les techniques de l'iode radio-actif et à comparer leurs résultats respectifs; cette comparaison aurait d'autant plus de valeur, si l'hypothèse était confirmée selon laquelle il existerait deux thyroostimulines, l'une déterminant la prolifération du parenchyme thyroïdien, l'autre agissant et stimulant l'absorption de l'iode et la sécrétion hormonale de la thyroïde [voir GREER (III, 42, 43, 44), SCHARFF et FORSTER (III, 60)].

En ce qui concerne les tests histophysiologistes de LEVER et de UOTILA, il convient de faire quelques remarques. D'après LEVER et VLIJM (III, 54), il existe une différence entre les tests C % et E % d'une part et le test d/n d'autre part; ce dernier test est exclusivement basé sur la partie de la thyroïde qui produit les hormones : le follicule, alors que les autres tests intéressent aussi le stroma et la vascularisation; pour ces auteurs, les tests C %, E % et d/n présentent la même sensibilité lorsque l'activité thyroïdienne est normale ou basse; seul le test d/n est sensible quand la thyroïde a une activité très élevée, car il peut mesurer les phases de mitoses intensives. D'après P. DELOST et H. DELOST, qui depuis quelques années, utilisent ces tests modifiés chez les rongeurs et qui nous les ont appris, les trois tests sont fidèles aussi bien dans les cas d'hypoactivité que d'hyper-activité, mais davantage chez les rongeurs de petite taille (campagnols, souris) que chez le rat; les tests d/n et E % paraissent les plus sensibles dans l'ensemble de leurs résultats.

V. - Calcul de l'erreur et de la validité des différences entre les moyennes.

a) Le calcul de l'erreur (*écart-type*) pour une moyenne a été effectué conformément à la méthode classique, selon la formule suivante :

$$e = \frac{\sigma}{\sqrt{N}} \quad \sigma = \sqrt{V} \quad V = (\text{variance}) = \frac{\sum (x_1 - \bar{x})^2}{N - 1}$$

b) Les *validités* statistiques des *différences* entre les *moyennes* ont été établies en utilisant l'épreuve « t » de FISHER-STUDENT. Les probabilités de signification sont exprimées par leur valeur relative d'après cette épreuve :

$$t = \frac{m_1 - m_2}{s \sqrt{\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}}} \quad s = \sqrt{\frac{V_1 + V_2}{N_1 + N_2 - 2}} \quad \begin{matrix} V = \text{variance} \\ m_1 \} \\ m_2 \} = \text{moyennes} \end{matrix}$$

RESULTATS

I. - Action de l'adrénaline sur l'activité thyroïdienne.

Deux séries d'expériences ont été réalisées sur des souris d'âge différent; l'action de l'adrénaline a été étudiée après des traitements de 4, 7 et 14 jours.

1. — *Traitement pendant quatre jours (Lot 2).*

(Voir tableaux 5 et 6, et Planche I).

1,4 mg d'adrénaline par kg de poids corporel par 24 heures en deux injections pendant 4 jours; sacrifice le 5^e jour, à l'âge de 70 jours; âge au début du traitement : 66 jours.

Alors que le volume de la glande n'est pas modifié, comme l'indique le rapport S/P, l'épithélium thyroïdien est très peu stimulé, aplati, dépourvu de cytoplasme, noyaux serrés et foncés (voir Planche I, fig. 2). Par rapport aux témoins, les tests C %, d/n, E %, présentent des différences hautement significatives ($p < 0,001$ pour les trois tests) dans le sens d'une inhibition de la stimulation thyroïdienne; ainsi C % et d/n sont respectivement augmentés de 100,9 % et 47,4 %, et E % est diminué de 39,1 %.

2. — *Traitement pendant sept jours (Lot 5).*

(Voir tableaux 5 et 6, et Planche I).

Un mg d'adrénaline par kg de poids corporel par 24 heures en une seule injection pendant 7 jours; sacrifice le huitième jour, à l'âge de 55 jours; âge au début de traitement : 48 jours.

Le volume de la thyroïde a diminué de 22,4 % et la différence est très significative par rapport au lot témoin (Lot 4) ($p < 0,001$). A l'examen histologique on ne note pas de différence entre les témoins et les traités par l'adrénaline; chez ces animaux, l'épithélium est épais, clair, avec de gros noyaux; la lumière des vésicules est petite, contenant assez peu de sécrétion et de nombreuses vacuoles de résorption (voir Planche I, fig. 3).

Cependant, les tests histophysiologiques, à part S/P, indiquent une très légère diminution de la stimulation thyroïdienne chez les animaux qui reçoivent de l'adrénaline, mais les différences par rapport aux témoins sont assez peu ou ne sont pas significatives (E % : diminution de 8,6 %, $p = 0,05$; d/n : augmentation de 4,1 %, $p = 0,3$; C % : augmentation de 2,8 %, $0,07 < p < 0,08$).

3. — *Traitement pendant quatorze jours (Lot 3).*

(Voir tableaux 5 et 6, et Planche I).

Un mg d'adrénaline par kg de poids corporel par 24 heures en une seule injection pendant 14 jours; sacrifice le quinzième jour à l'âge de 70 jours; âge au début du traitement : 56 jours.

Le volume de la glande thyroïde est réduit de 24 % d'une manière significative par rapport aux témoins ($p < 0,001$). L'épithélium thyroïdien des animaux traités par l'adrénaline est pratiquement au repos complet à l'examen histologique (voir Planche I, fig. 4).

La stimulation thyroïdienne est très faible, comme l'indiquent les tests histophysiologiques dont les différences sont hautement significatives par rapport aux témoins ($p < 0,001$) et très importantes (S/P : diminution de 24 %, $p < 0,001$; C % : augmentation de 100,9 %, $p < 0,001$; d/n : augmentation de 55,6 %, $p < 0,001$; E % : diminution de 40,8 %, $p < 0,001$).

4. — Discussion.

On voit par ces résultats, que l'adrénaline donnée à forte dose pendant plusieurs jours consécutifs, produit une inhibition incontestable de l'activité thyroïdienne de l'hypophyse.

Cette inhibition est révélée par deux sortes de modifications au niveau de la thyroïde :

a) *La réduction du volume de la glande*, indiquée par le rapport S/P. à partir d'un certain temps de traitement. Inchangé après 4 jours de traitement, le volume glandulaire subit au septième jour une réduction de 22,4 % qui se maintient aussi importante après quatorze jours de traitement (24 %).

b) *L'arrêt de la stimulation thyroïdienne*, mesurée par les tests histophysiologiques, particulièrement net au quatrième jour et au quatorzième jour de traitement. Ainsi l'adrénaline est capable non seulement d'une action rapide, mais encore d'une action prolongée d'inhibition sur la fonction thyroïdienne de l'hypophyse.

Toutefois, un de nos résultats paraît d'interprétation difficile : alors que l'activité thyroïdienne est fortement ralentie par l'adrénaline après quatre jours et quatorze jours de traitement, elle ne l'est que très légèrement au septième jour de traitement. Ce phénomène pourrait avoir au moins une double explication. Ou bien, étant donné que les animaux traités pendant sept jours étaient plus jeunes que les autres (55 jours au lieu de 70 jours à la fin du traitement), il se pourrait que l'action de l'adrénaline sur la fonction thyroïdienne varie en fonction de l'âge au cours du développement post-natal chez la souris, ce qui correspondrait peut-être à des variations de l'activité hypophysaire pendant le développement. Ou bien, ce qui paraît plus vraisemblable, le mécanisme hormonal suivant entre en jeu : l'activité thyroïdienne de l'hypophyse est rapidement bloquée par l'adrénaline au quatrième jour de traitement; puis elle est capable de reprendre plus ou moins au septième jour, pour s'épuiser ensuite au quatorzième jour. En faveur de cette explication, il faut retenir le fait qu'au septième jour le volume glandulaire est fortement diminué, et que si l'hypophyse sécrète alors une certaine quantité de thyroïdostimuline, celle-ci peut suffire pour stimuler un parenchyme réduit de 25 %, même si le taux de thyroïdostimuline est inférieur à celui de l'animal normal.

Nous n'avons pas poussé l'expérimentation au-delà de quatorze jours, mais il serait intéressant de savoir si l'adrénaline est capable d'une action inhibitrice indéfiniment prolongée sur la fonction thyroïdienne, non seulement avec les fortes doses que nous avons employées, mais aussi avec des doses plus faibles.

-Tableau 3-

Age* (jours)	Lot	Hormones	Dose totale (mg)	Durée de traitement (jours)	Poids du corps avant et après traitement (g)		Gains ou pertes du poids du corps (g)
55-70	1	Témoins			21,10 ± 0,50	26,40 ± 2,32	+ 5,30
66-70	2	Adrénaline	0,14	4	24,91 ± 0,68	24,70 ± 0,96	- 0,21
55-70	3	Adrénaline	0,34	14	25,90 ± 0,55	25,15 ± 0,62	- 0,75
48-55	4	Témoins			17,80 ± 0,40	21,90 ± 0,40	+ 4,10
	5	Adrénaline	0,14	7	20,90 ± 0,50	22,25 ± 0,54	+ 1,35
	6	Cortisone + Adrénaline	4,5 0,14	7	23,70 ± 0,37	20,30 ± 0,45	- 3,40
36-43	7	Témoins			14,00 ± 1,29	19,20 ± 1,17	+ 5,20
	8	Cortisone	5 à 7	7	17,30 ± 0,62	15,30 ± 0,79	- 2,00
	9	Cortisone + Adrénaline	5 à 7 0,11 à 0,14	7	17,50 ± 0,66	17,40 ± 0,69	- 0,10
72-79	10	Témoins			25,40 ± 1,43	27,30 ± 1,40	+ 1,90
	11	Cortisone	7	7	26,40 ± 1,70	22,60 ± 1,36	- 3,80
	12	Cortisone + Adrénaline	7 0,14	7	26,20 ± 1,17	23,00 ± 1,00	- 3,20

* Age au début et à la fin du traitement

Poids du corps avec écart-type avant et après traitement, gains ou pertes du poids du corps chez les souris traitées par l'adrénaline, la cortisone et l'association cortisone-adrénaline et chez les souris témoins utilisées dans les expériences.

—Tableau 4—

Age* (jours)	Lot	Hormones	Dose totale (mg)	Durée de traitement (jours)	Poids moyen surrénalien (mg)**	Différence en %	Poids moyen surrénalien relatif***	Différence en %
55-70	1	Témoins			4,9 ± 0,59		3,9 ± 0,41	
66-70	2	Adrénaline	0,14	4	4,8 ± 0,38	-2,0	3,8 ± 0,11	-2,5
55-70	3	Adrénaline	0,34	14	5,6 ± 0,22	+14,2	4,4 ± 0,18	+12,8
48-55	4	Témoins			4,9 ± 0,10		4,4 ± 0,10	
	5	Adrénaline	0,14	7	5,8 ± 0,26	+18,2	5,1 ± 0,24	+15,9
	6	Cortisone + Adrenaline	4,5 0,14	7	3,5 ± 0,15	-28,5	3,4 ± 0,13	-22,7
36-43	7	Témoins			4,5 ± 0,35		4,6 ± 0,15	
	8	Cortisone	5 à 7	7	2,9 ± 0,07	-35,5	3,8 ± 0,17	-17,3
	9	Cortisone + Adrénaline	5 à 7 0,11 à 0,14	7	2,9 ± 0,22	-35,5	3,3 ± 0,24	-28,2
72-79	10	Témoins			5,6 ± 0,36		4,1 ± 0,29	
	11	Cortisone	7	7	3,0 ± 0,27	-46,4	2,7 ± 0,30	-34,1
	12	Cortisone + Adrénaline	7 0,14	7	3,8 ± 0,21	-32,1	3,3 ± 0,29	-19,5
* Age au début et à la fin du traitement ** rapporté à une surrenale *** Poids des deux surrénales exprimé en 10 000ème du poids du corps								

Poids moyen surrénalien. — Poids moyen surrénalien relatif avec écart-type et différences en % chez les souris traitées par l'adrénaline, la cortisone et l'association cortisone-adrénaline et chez les souris témoins utilisées dans les expériences.

Tableau 5

Age* (jours)	Lot	Hormones	Dose totale (mg)	Durée de traitement (jours)	S (10 ^e de mm ²)	S/P	C %	d/n	E %
55-70	1	Témoins			121,65 ± 4,73	4,61 ± 0,20	9,03 ± 0,46	1,58 ± 0,11	72,0 ± 4,20
66-70	2	Adréna line	0,14	4	103,61 ± 7,32	4,85 ± 0,46	18,15 ± 1,64	2,33 ± 0,06	43,8 ± 1,93
55-70	3	Adrenaline	0,34	14	89,50 ± 11,52	3,50 ± 0,42	18,15 ± 1,53	2,46 ± 0,11	42,6 ± 1,40
48-55	4	Témoins			101,38 ± 10,85	5,26 ± 0,40	8,84 ± 1,76	1,67 ± 0,13	65,7 ± 5,24
	5	Adrenaline	0,14	7	92,41 ± 5,66	4,08 ± 0,20	9,09 ± 0,61	1,74 ± 0,06	60,0 ± 2,34
	6	Cortisone + Adrenaline	4,5 0,14	7	100,40 ± 4,07	4,91 ± 0,31	15,53 ± 1,16	1,85 ± 0,10	48,7 ± 1,80
* Age au début et à la fin du traitement									

Valeurs avec écart-type des *tests histophysiologiques* : S, S/P, d/n, pourcentage de colloïdes (C %) et pourcentage épithélium (E %), mesurant l'activité thyroïdienne des souris traitées par l'adrénaline pendant 4, 7, 14 jours et par l'association cortisone-adrénaline pendant 7 jours et des souris témoins.

Tableau 6

Age (jours)	Hormones	Lot	S/P	C %	d/n	E %
66-70	Adrénaline par rapport aux témoins	2	+ 5,2 % t = 0,76	+ 100,9 % t = 5,3	+ 47,4 % t = 12	- 39,1 % t = 13
		1	p = 0,5	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
55-70	Adrénaline par rapport aux témoins	3	- 24,0 % t = 8	+ 100,9 % t = 8,9	+ 55,6 % t = 10	- 40,8 % t = 15
		1	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
48-55	Adrénaline par rapport aux témoins	5	- 22,4 % t = 5,9	+ 2,8 % t = 0,30	+ 4,1 % t = 1,1	- 8,6 % t = 2,2
		4	p < 0,001	0,7 < p < 0,8	p = 0,3	p = 0,05
	Cortisone + Adrénaline par rapport aux témoins	6	- 6,6 % t = 1,6	+ 75,6 % t = 6,9	+ 10,7 % t = 2,3	- 25,8 % t = 7,1
		4	0,1 < p < 0,2	p < 0,001	p = 0,05	p < 0,001
	Cortisone + Adrénaline par rapport à Adrénaline	6	+ 20,3 % t = 5,7	+ 70,8 % t = 10,9	+ 6,3 % t = 2,5	- 18,8 % t = 9,6
		5	p < 0,001	p < 0,001	0,02 < p < 0,05	p < 0,001

Différences (en %), valeurs de « t » et grandeurs des probabilités (p) des significations des différences pour les tests *histophysiologiques*: S/P, C %, d/n, E %, chez les souris traitées par l'adrénaline pendant 4, 7, 14 jours, par l'association cortisone-adrénaline pendant 7 jours et chez les témoins.

II. - Action de la cortisone sur l'activité thyroéotrope.

La cortisone a été injectée pendant sept jours dans deux séries d'expériences chez des souris âgées respectivement de 36 jours et de 72 jours.

1. — *Animaux âgés de 36 jours* (Lot 8). (Voir tableaux 7 et 8).

Un mg de cortisone par 20 g de poids corporel par 24 heures en une seule injection pendant 7 jours; sacrifice le huitième jour à l'âge de 43 jours.

Le rapport S/P augmenté de 15 % par rapport aux témoins, indiquerait un développement du volume glandulaire; toutefois la cortisone produisant un arrêt de la croissance pondérale et même une chute du poids importante chez ces jeunes souris, l'augmentation du rapport S/P n'est pas due à un développement du parenchyme thyroïdien mais à la forte baisse du poids du corps (voir tableau 3), comme l'indique la surface thyroïdienne plus faible chez les traités (99,40) que chez les témoins (111, 55) qui au départ pesaient moins que les traités.

Les tests histophysiologiques montrent que la cortisone a produit dans l'ensemble une diminution de l'activité thyroïdienne. Bien que les pourcentages d'écart par rapport aux témoins ne soient pas très élevés, les différences sont significatives pour deux tests : d/n : augmentation de 13,2 %, $p < 0,001$; E % : diminution de 9,9 %, $p < 0,001$; et à la limite de signification pour le test C % : augmentation de 8 %, $p = 0,05$.

L'examen histologique indique que l'épithélium thyroïdien n'est pas atrophié; il est clair, assez épais, avec de gros noyaux et, chez certains animaux, il est encore relativement bien stimulé, l'état de stimulation étant parfois très voisin de celui des témoins. Chez tous les animaux traités par la cortisone, la colloïde contient d'assez nombreuses vacuoles de résorption, particulièrement à la périphérie. Aussi, dans cette série, on peut dire que la cortisone a provoqué seulement un ralentissement de l'activité thyroéotrope.

2. — *Animaux âgés de 72 jours* (Lot 11). (Voir tableaux 7 et 8, et Planche II).

Un mg de cortisone par animal et par jour en une seule injection pendant sept jours; sacrifice le huitième jour à l'âge de 79 jours.

Dans cette série l'activité thyroïdienne est nettement diminuée. Bien que pour le rapport S/P la différence par rapport aux témoins ne soit qu'à la limite de la signification ($0,05 < p < 0,1$), ce rapport a baissé de 12,5 % malgré la perte de poids du corps importante (voir tableau 3), ce qui est un indice d'autant plus valable de la diminution du parenchyme thyroïdien; d'autre part la surface thyroïdienne chez les traités est de 85,61 alors que chez les témoins elle atteint 120,62 (voir tableau 7). Les trois autres tests histophysiologiques présentent des différences hautement significatives par rapport aux témoins dans le sens de l'inhibition thyroïdienne : C % : augmentation de 77,5 %, $p = 0,001$; d/n : augmentation de 41,2 %, $p < 0,001$; E % : diminution de 27,3 %, $p < 0,001$.

L'examen histologique concorde avec les tests et montre que la thyroïde est peu stimulée : épithélium peu élevé, noyaux foncés, grandes vésicules, etc. Cependant il faut noter que ce n'est pas une atrophie complète, certains signes, comme la présence de vacuoles de résorption, et l'état même de l'épithélium thyroïdien attestent que la glande est encore le siège d'une activité plus ou moins importante qui ne correspond pas à un blocage total de la fonction thyroïdienne (voir Planche II, fig. 2).

3. — *Discussion.*

Ces résultats indiquent que la cortisone produit, aux doses utilisées et après sept jours de traitement, un ralentissement de l'activité thyroïdienne, qui n'aboutit pas à une atrophie complète de l'épithélium thyroïdien, mais à un état de faible stimulation. Cette atteinte est nettement plus forte à l'âge de 79 jours qu'à l'âge de 43 jours, comme on s'en rend compte en comparant pour les tests C %, d/n et E %, le pourcentage des différences par rapport aux témoins : C % : + 8 % à 43 jours; 77,5 % à 79 jours. d/n : + 13,2 % à 43 jours, + 41,2 à 79 jours. E % : — 9,9 % à 43 jours, — 27,3 % à 79 jours. Les tests histophysiologiques déclinent, dans la série des animaux traités par la cortisone à l'âge de 36 jours, une diminution de l'activité thyroïdienne que le simple examen histologique mettait mal en évidence.

Il aurait été intéressant de voir si des doses plus fortes étaient capables de produire une atrophie de la thyroïde plus poussée à cet âge; des expériences réalisées dans ce sens n'ont pu être menées à bien, car ces jeunes souris n'ont pas résisté à des doses plus élevées de cortisone et sont mortes. Il serait nécessaire de se rendre compte si un traitement plus long par la cortisone aboutit à une atrophie complète de la thyroïde.

III. - Action de l'association cortisone-adréaline sur l'activité thyroïdienne.

L'action de l'association cortisone-adréaline a été étudiée après un traitement de sept jours dans trois séries d'expériences utilisant des souris âgées respectivement de 36, 48 et 72 jours.

1. — *Animaux âgés de 36 jours (Lot 9).*

(Voir tableaux 7 et 8).

Un mg de cortisone par 20 g de poids corporel chaque jour en une seule injection et un mg d'adrénaline par kg de poids corporel par jour injecté en même temps que la cortisone mais séparément en une seule injection; traitement pendant sept jours; sacrifice le huitième jour à l'âge de 47 jours.

L'association cortisone-adréaline produit une inhibition thyroïdienne très importante : grandes vésicules, colloïde abondante, épithélium aplati. Les quatre tests histophysiologiques le démontrent; leurs différences par rapport aux témoins sont hautement significatives : C % : augmentation de 17,6 %, $p < 0,001$; d/n : augmentation de 31,7 %, $p < 0,001$; E % : diminution de 24,3 %, $p < 0,001$. Le volume du parenchyme a diminué de 13,6 %, $p < 0,001$.

2. — *Animaux âgés de 48 jours* (Lot 6).

(Voir tableaux 4 et 5).

0,6 mg de cortisone par animal et par jour en une seule injection et 0,02 mg d'adrénaline par animal et par jour en une seule injection pratiquée en même temps que la cortisone, mais séparément; traitement pendant sept jours; sacrifice le huitième jour à l'âge de 55 jours.

L'état de stimulation de la thyroïde est moins important que chez les témoins, mais la thyroïde n'est pas inactive; l'épithélium est encore assez épais chez certains animaux avec de gros noyaux clairs; les vacuoles de résorption relativement fréquentes. Le rapport S/P n'accuse pas de différence significative ($0,1 < p < 0,2$). Toutefois les autres tests présentent par rapport aux témoins soit des différences hautement significatives : abondante colloïde : C % : augmentation de 75,6 %, $p < 0,001$; E % : diminution de 25,8 %, $p < 0,001$; soit à la limite de signification : d/n : augmentation de 10,7 %, $p = 0,05$, tous dans le sens d'une diminution de l'activité thyroïdienne.

3. — *Animaux âgés de 72 jours* (Lot 12).

(Voir tableaux 7 et 8, Planche II, fig. 3).

Un mg de cortisone par jour et par animal en une seule injection et 0,02 mg d'adrénaline par animal et par jour en une seule injection pratiquée en même temps que la cortisone, mais séparément : traitement pendant sept jours; sacrifice le huitième jour à l'âge de 79 jours.

Le rapport S/P indique par rapport aux témoins une diminution du parenchyme thyroïdien de l'ordre de 17,9 %, avec une différence significative ($p = 0,02$). A l'examen histologique on constate une inhibition complète de l'activité thyroïdienne : grandes vésicules, colloïde abondante, épithélium très aplati. Les tests histophysiologiques confirment cette inhibition, en donnant par rapport aux témoins des pourcentages très élevés et des différences hautement significatives : C % : augmentation de 109 %, $p < 0,001$; d/n : augmentation de 53,5 %, $p < 0,001$; E % : diminution de 38,2 %, $p < 0,001$.

4. — *Augmentation par l'association adrénaline-cortisone des effets inhibiteurs séparés de la cortisone et de l'adrénaline sur l'activité thyroïdienne* (voir tableaux 5, 6, 7 et 8).

De l'ensemble de ces résultats on peut dégager plusieurs conclusions.

a) L'association des deux hormones, *cortisone et adrénaline*, produit une inhibition de l'activité thyroïdienne beaucoup plus nette que celle que produit la *cortisone seule*. La comparaison des tests dans les tableaux 7 et 8 donne une idée de cette action.

Dans la série des souris âgées de 36 jours (Lots 8 et 9), les animaux traités par l'association cortisone-adrénaline ont par rapport aux animaux traités par la cortisone une nette diminution du volume thyroïdien hautement significative : S/P : diminution de 25 %, $p < 0,001$. Si le C % n'indique qu'une légère augmentation de la colloïde : 8,8 %, $p = 0,2$, les tests d/n et E % attestent d'une inhibition thyroïdienne plus poussée, les différences étant hautement significatives : d/n : augmentation de 16,3 %, $p < 0,001$; E % : diminution de 14,1 %, $p < 0,001$.

Tableau 7

Age * (jours)	Lot	Hormones	Dose totale (mg)	Durée de traitement (jours)	S (loé de mm ²)	S/P	C %	d/n	E %
36-43	7	Témoins			111,55 ± 8,92	5,84 ± 0,49	14,99 ± 2,69	1,73 ± 0,19	57,2 ± 6,60
	8	Cortisone	5 à 7	7	99,40 ± 7,00	6,72 ± 0,67	16,20 ± 2,66	1,96 ± 0,12	51,6 ± 2,22
	9	Cortisone + Adrénaline	5 à 7 0,11 à 0,14	7	87,17 ± 5,61	5,04 ± 0,21	17,64 ± 1,46	2,28 ± 0,10	44,3 ± 1,50
72-79	10	Témoins			120,62 ± 5,32	4,40 ± 0,53	9,81 ± 1,46	1,55 ± 0,70	67,2 ± 4,87
	11	Cortisone	7	7	85,61 ± 2,80	3,85 ± 0,25	17,43 ± 1,96	2,19 ± 0,09	48,8 ± 2,60
	12	Cortisone + Adrénaline	7 0,14	7	82,00 ± 4,21	3,61 ± 0,28	20,52 ± 0,75	2,32 ± 0,05	41,5 ± 1,70
* Age au début et à la fin du traitement									

Valeurs avec écart-type des *tests histophysiologiques* : S, S/P, d/n, pourcentage de colloïde (C %) et pourcentage épithélium (E %), mesurant l'activité thyroïdienne des souris traitées par la cortisone et par l'association cortisone-adrénaline pendant 7 jours et des souris témoins.

— Tableau 8 —

Age (jours)	Hormones	Lot	S/P	C %	d/n	E %
36-43	Cortisone par rapport aux témoins	8	+ 15,0 % t = 6,90	+ 8,0 % t = 2,19	+ 13,2 % t = 7,66	- 9,9 % t = 6,60
		7	p < 0,001	p = 0,05	p < 0,001	p < 0,001
	Cortisone + Adrénaline par rapport aux témoins	9	- 13,6 % t = 12,20	+ 17,6 % t = 6,70	+ 31,7 % t = 20,67	- 24,3 % t = 16,20
		7	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
	Cortisone + Adrénaline par rapport à Cortisone	9	- 25,0 % t = 7,63	+ 8,8 % t = 1,45	+ 16,3 % t = 6,60	- 14,1 % t = 7,46
		8	p < 0,001	p = 0,2	p < 0,001	p < 0,001
72-79	Cortisone par rapport aux témoins	11	- 12,5 % t = 2	+ 77,5 % t = 5,94	+ 41,2 % t = 10,10	- 27,3 % t = 6,90
		10	0,05 < p < 0,1	p = 0,001	p < 0,001	p < 0,001
	Cortisone + Adrénaline par rapport aux témoins	12	- 17,9 % t = 2,96	+ 109,0 % t = 15,70	+ 53,5 % t = 20,70	- 38,2 % t = 11,30
		10	p = 0,02	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
	Cortisone + Adrenaline par rapport à Cortisone	12	- 6,2 % t = 1,52	+ 17,7 % t = 3,72	+ 8,6 % t = 4,20	- 14,9 % t = 5,84
		11	0,1 < p < 0,2	0,001 < p < 0,01	p = 0,001	p < 0,001

Différences (en %), valeurs de « t » et grandeurs des probabilités (p) des significations des différences pour les *tests histophysiologiques* : S/P, C %, d/n, E %, chez les souris traitées par la cortisone, par l'association cortisone-adrénaline pendant 7 jours et chez les témoins

Il en est de même *dans la série des souris âgées de 72 jours* (Lots 11 et 12). Si le volume thyroïdien ne présente qu'une légère diminution peu significative (S/P : diminution de 6,2 %, $0,1 < p < 0,2$), les autres tests ont tous des différences très significatives par rapport aux animaux traités par la cortisone dans le sens d'une inhibition plus marquée : C % : augmentation de 17,7 %, $0,001 < p < 0,01$; d/n : augmentation de 8,6 %, $p = 0,001$; E % : diminution de 14,9 %, $p < 0,001$.

Ces observations montrent incontestablement que l'adrénaline augmente les effets inhibiteurs de la cortisone sur l'activité thyroïdienne. Cependant, toutes choses égales d'ailleurs, les séries n'étant pas les mêmes, comme l'adrénaline seule semble avoir une action inhibitrice sur l'activité thyroïdienne plus importante que la cortisone seule (comparer les lots 2, 3, 5 et 8, 11), il se peut que l'adrénaline ne renforce pas à proprement parler l'action de la cortisone, mais ajoute simplement ses effets inhibiteurs à ceux de la cortisone.

b) *L'association cortisone-adrénaline* (Lots 5 et 6) produit une inhibition plus importante que l'adrénaline seule. Trois tests présentent par rapport aux animaux traités par l'adrénaline des différences nettes en pourcentage et hautement significatives : C % : augmentation de 70,8 %, $p < 0,001$; d/n : augmentation de 6,3 %, $0,02 < p < 0,05$; E % : diminution de 18,8 %, $p < 0,001$. Le rapport S/P ne subit pas une variation parallèle, ce qui est dû probablement à la perte de poids très nette consécutive à l'association cortisone-adrénaline.

On voit par cette expérience que si l'association cortisone-adrénaline est sans discussion capable d'effets inhibiteurs sur l'activité thyroïdienne supérieurs à ceux de la cortisone seule, elle peut dans une certaine mesure produire aussi des effets inhibiteurs supérieurs à ceux de l'adrénaline seule. Toutefois, si cette conclusion est valable pour cette série d'expériences, il nous est difficile d'affirmer qu'elle soit juste en général. En effet, comme nous allons le voir, l'âge de l'animal intervient, et si on compare les résultats de séries expérimentales différentes, on voit que l'association cortisone-adrénaline du lot 6 a produit une inhibition moins importante que l'adrénaline seule des lots 2 et 3. Ce qui laisse supposer que l'augmentation des effets inhibiteurs de l'activité thyroïdienne par l'association cortisone-adrénaline a beaucoup plus de valeur par rapport à la cortisone que par rapport à l'adrénaline. Ces faits ont été signalés dans une récente communication (DELOST et CARTERET, III, 33).

5. — *Variations de l'action de l'association cortisone-adrénaline en fonction de l'âge de la souris.*

L'action inhibitrice sur l'activité thyroïdienne de l'association cortisone-adrénaline n'a pas la même importance à tous les âges du développement post-natal de la souris, comme nous permettent de conclure nos expériences effectuées à l'âge de 36, 48 et 72 jours.

L'étude comparée des tableaux 6 et 8 montre que cette action est nettement plus forte chez les animaux plus âgés (72 jours, Lot 12) ; elle est légèrement plus faible chez les animaux de 36 jours (Lot 9), et encore plus faible chez les souris âgées de 48 jours (Lot 6). Ces différences dans la réponse de la thyroïde aux hormones paraissent difficiles à expliquer. Elles sont comparables à celles que nous avons constatées avec l'adrénaline, dont

l'action inhibitrice est pratiquement nulle chez les animaux âgés de 55 jours, alors qu'elle est très importante chez les souris de 70 jours (voir Lots 2, 3 et 5).

Ces résultats suggèrent que l'hypophyse, au cours du développement post-natal, ne secrète pas ses stimulines d'une manière continue et toujours avec la même intensité, mais au contraire par à-coups, irrégulièrement. Il doit aussi exister des différences dans les capacités de l'hypophyse à produire ses diverses stimulines au cours du développement : ainsi les gonadostimulines augmentent brusquement peu de temps avant la puberté, la corticostimuline est sécrétée probablement dès la naissance en forte quantité puisque la surrénale acquiert son poids adulte avant le complet développement de l'appareil génital [DELOST (III, 23)], et la thyroostimuline paraît présenter des variations assez nettes après la naissance, peut-être en rapport avec la sécrétion des autres stimulines hypophysaires comme nous le discuterons au chapitre des conclusions générales.

IV. — Phénomènes de dégénérescence graisseuse de la thyroïde chez les souris traitées par l'adrénaline, la cortisone et l'association cortisone-adrénaline.

Des phénomènes très particuliers de dégénérescence graisseuse ont été constatés chez divers animaux traités par les hormones utilisées dans ces expériences.

La thyroïde de ces animaux est envahie plus ou moins par des cellules adipeuses qui partent de la périphérie de la glande, et s'introduisent dans les espaces interstitiels pour gagner le centre de la thyroïde et découper le parenchyme en lobules isolés. Certaines thyroïdes paraissent presque détruites par ce processus et ne possèdent plus qu'une petite quantité de parenchyme intact (voir Planche III); d'autres le sont beaucoup moins et ne présentent que quelques lobules adipeux, soit disséminés dans la glande, soit plus fréquemment réunis à la périphérie et aux pôles des lobes thyroïdiens.

Cette dégénérescence graisseuse ne touche pas uniquement les espaces interstitiels; on la constate au niveau même des follicules thyroïdiens, comme on peut le voir sur la Planche IV. L'intérieur du follicule est envahi par des cellules adipeuses qui subissent tous les stades de l'évolution lipidique, repoussent la colloïde, font atrophier l'épithélium et finissent par confluer en une volumineuse vacuole vide qui occupe tout le follicule thyroïdien. Il est curieux de noter que cette vacuolisation lipidique peut être isolée et n'intéresser que quelques rares follicules au sein de la thyroïde, ou bien confluer et former des plages plus ou moins étendues (Planche IV).

Elle ne touche jamais la parathyroïde.

Ces phénomènes sont-ils en rapport avec les hormones injectées ?

Les témoins ne sont pas exempts de cette dégénérescence graisseuse : 30 % en sont atteints, plus nettement à l'âge de 72 jours qu'à 36 jours, mais le processus est relativement peu important. Chez les animaux traités par l'adrénaline, il a été constaté dans 78 % des cas avec une prédominance chez les souris âgées de 70 jours. La thyroïde de 92 % des animaux recevant de la cortisone est le siège d'une dégénérescence graisseuse accentuée, plus spécialement à l'âge de 36 jours. Enfin, dans l'association cortisone-

adrénaline, 95 % des souris ont la thyroïde très envahie par le processus quel que soit l'âge de l'animal.

Nous ne pouvons donner d'explications à ce phénomène qui semble particulièrement net chez les souris traitées par l'association hormonale cortisone-adrénaline et par la cortisone seule. Il se peut qu'il soit en rapport avec un hyperfonctionnement et un blocage du système réticulo-endothélial; son développement dans les espaces interstitiels est en faveur de cette hypothèse; mais le follicule thyroïdien paraît lui aussi atteint, sans que l'on puisse savoir si le point de départ est dans le follicule lui-même ou vient des espaces interstitiels. Il faut remarquer que DELOST et CHIRVAN NIA (III, 30, 31, 32) ont signalé des phénomènes de dégénérescence lipidique analogues au niveau de la zone X surrénalienne chez les souris traitées par la cortisone et par l'association cortisone-adrénaline.

V. — Action de l'adrénaline, de la cortisone et de l'association cortisone-adrénaline sur la croissance somatique.

La croissance pondérale et la croissance staturale des souris qui ont été utilisées dans cette expérimentation, ont été rigoureusement suivies. On trouvera dans le *tableau 3* les modifications du poids du corps chez les souris traitées et les souris témoins dans les divers groupes d'expériences.

Les hormones retentissent considérablement sur le développement somatique de la jeune souris. Ces résultats ayant fait l'objet d'une précédente communication de DELOST et CHIRVAN-NIA (III, 29), nous les résumerons très brièvement : la cortisone inhibe complètement la croissance de la souris et provoque une régression pondérale très marquée ainsi qu'une mortalité importante chez les jeunes individus. L'adrénaline, chez les souris de 70 jours, après traitement de 4 jours et de 14 jours, arrête le développement pondéral, mais non le développement statural qu'elle semble même stimuler légèrement. L'action nocive de l'adrénaline, bien moins importante que celle de la cortisone, se manifeste dès le début du traitement.

Chez les souris plus jeunes, âgées de 48 jours (Lot 5), l'adrénaline n'a fait que ralentir très faiblement la croissance pondérale.

Les effets de l'association cortisone-adrénaline sont différents en fonction de l'âge des souris. A 48 jours (Lot 6) et à 72 jours (Lot 12), l'adrénaline n'aggrave pas l'action nocive de la cortisone; la perte de poids est équivalente. A 36 jours (Lot 9), l'adrénaline s'est opposée en partie aux effets inhibiteurs de la cortisone, la croissance pondérale est arrêtée, mais il n'y a pas de perte de poids.

L'action des hormones sur le développement somatique doit retenir notre attention, car elle est l'indice du retentissement de la cortisone et de l'adrénaline sur l'hormone hypophysaire somatotrope ou sur les métabolismes périphériques, phénomènes qui pourront entrer en jeu dans l'explication des modifications de l'activité thyroïdienne par ces mêmes hormones.

VI. — Action de l'adrénaline, de la cortisone et de l'association cortisone-adrénaline sur la surrénale.

La surrénale des souris qui ont servi dans cette étude subit de profondes modifications pondérales et histologiques, variables en fonction de

l'hormone injectée. On trouvera dans le *tableau 4* le poids moyen surrénalien et le poids moyen surrénalien relatif dans les divers lots d'animaux traités et chez les témoins.

La cortisone produit une chute très importante du poids des surrénales (Lots 9 et 11), de l'ordre de 35,5 % et de 46,4 % par rapport aux témoins. L'adrénaline ne modifie pas le poids en quatre jours; elle l'augmente de 18,2 % en sept jours (Lot 5) et de 14,2 % en quatorze jours. Associée à la cortisone, l'adrénaline s'oppose en partie à l'action inhibitrice de la cortisone chez les souris âgées de 72 jours (Lot 12), alors qu'elle en est incapable chez les souris âgées de 36 jours (Lot 9).

Le cortex surrénal de ces animaux a été étudié histologiquement et histochimiquement : recherche des lipides par les Soudans, du cholestérol, des composés aldéhydiques par la réaction plasmale de FEULGEN-VERNE [voir la description et la valeur de ces méthodes pour apprécier l'activité corticosurrénalienne dans les mémoires de VERNE (III, 67, 68, 71, 73) et de DELOST (III, 20, 21)].

La cortisone produit une atrophie du cortex surrénal (fasciculée involuée, dégénérescence lipidique de la zone X).

L'adrénaline, à forte dose, est capable, au cours du développement post-natal, d'une action cortico-stimulante prolongée. Dans une certaine mesure, variable en fonction de l'âge et de la durée de traitement, elle peut stimuler la fasciculée et la zone X et protéger ces deux zones vis-à-vis de la cortisone [voir le détail de ces observations dans les publications antérieures de DELOST et CHIRVAN-NIA (III, 27, 30, 31, 32)].

Nous avons entrepris au niveau du cortex surrénal, l'étude des estérases et la recherche des cellules positives à la réaction Mac MANUS [voir VERNE et coll. (III, 70, 72, 73, 74, 75, 76)]; les résultats seront donnés ultérieurement.

Ainsi, on voit que l'adrénaline et la cortisone retentissent fortement sur le cortex surrénal, inhibant ou stimulant la production des corticostéroïdes, probablement par l'intermédiaire du relais hypophysaire. On comprend que dans ces conditions, les hormones que nous avons utilisées puissent au moins en partie agir sur la thyroïde par un relais surrénalien (voir Conclusions générales).

VII. — Conclusions.

Ces recherches, effectuées chez la souris, apportent donc des *faits nouveaux* en ce qui concerne l'action de l'adrénaline et de la cortisone sur l'activité thyroérotrope. On peut les résumer de la manière suivante :

1. — L'adrénaline produit bien une inhibition de l'activité thyroïdienne. Certains auteurs avaient constaté une diminution de la fixation de I^{131} par la thyroïde dans les heures qui suivent l'injection intraveineuse d'adrénaline ou après un stress aigu, et ces faits étaient en faveur d'une action inhibitrice et fugace de l'adrénaline.

Nos expériences montrent que l'adrénaline, donnée à forte dose et pendant plusieurs jours consécutifs, est capable d'une action inhibitrice *prolongée* sur l'activité thyroérotrope, et que cette inhibition n'est pas continue dans ses effets, puisqu'elle est très importante après quatre jours de traite-

ment, pratiquement nulle après sept jours et de nouveau très marquée après quatorze jours; ceci indiquant que l'hypophyse peut se libérer momentanément de l'inhibition précoce pour s'épuiser ensuite.

2. — Tout en confirmant l'action inhibitrice de la *cortisone* sur la thyroïde, ces recherches indiquent que les effets de la cortisone sur l'activité thyroïdienne, l'hormone étant donnée aux mêmes doses et pendant le même nombre de jours, varient en fonction de l'âge de l'animal au cours du développement post-natal. Les effets inhibiteurs de la cortisone sont nettement moins marqués chez le jeune animal que chez l'animal plus âgé proche de la maturité; ce phénomène suggérant que l'hypophyse de l'adulte est peut-être plus sensible aux effets nocifs de la cortisone que l'hypophyse du jeune animal. Enfin la cortisone ne provoque pas une atrophie complète de la thyroïde en 7 jours, mais seulement un ralentissement de la fonction thyroïdienne.

3. — L'action de l'association hormonale *cortisone-adrénaline* sur la thyroïde n'avait pas été étudiée jusqu'à maintenant.

Ce travail montre que si l'on donne en même temps ces deux hormones, leur association produit une inhibition thyroïdienne beaucoup plus forte que si on les injecte séparément. En particulier, l'adrénaline augmente sans discussion les effets inhibiteurs de la cortisone sur l'activité thyroïdienne. Les effets de cette association hormonale sont aussi variables en fonction du stade du développement post-natal.

4. — La thyroïde des animaux traités est souvent le siège d'un processus de *dégénérescence graisseuse* qui touche les espaces interstitiels mais aussi le follicule thyroïdien lui-même. Ce phénomène est particulièrement important après traitement par l'association cortisone-adrénaline et par la cortisone; il peut aboutir à la destruction presque complète du parenchyme thyroïdien.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

La comparaison des données cliniques et des données expérimentales avec nos recherches effectuées chez la souris, permet d'envisager certains mécanismes de l'influence de la surrénale sur le fonctionnement thyroïdien.

Bien que toutes les observations, tant médicales qu'expérimentales ne soient pas concordantes, on peut retenir les faits suivants :

— *Chez l'homme*, l'activité thyroïdienne est ralentie ou inhibée au cours de la maladie d'Addison, au cours du syndrome de Cushing et au cours des traitements par la cortico-stimuline et les corticostéroïdes.

— *Chez l'animal*, où les résultats sont plus divergents étant donné les diverses méthodes utilisées pour mesurer le fonctionnement de la thyroïde, le plus grand nombre d'auteurs est en faveur d'une action inhibitrice de la corticostimuline, des corticostéroïdes et de l'adrénaline.

Il semble que, en l'état actuel de nos connaissances qui ne peuvent d'ailleurs apprécier qu'un faible aspect du problème, l'on puisse synthétiser l'influence de la surrénale sur la thyroïde dans l'action de ces trois types d'hormones : corticostimuline, corticostéroïdes, adrénaline.

Par quels mécanismes peuvent-elles intervenir dans la régulation de l'activité thyroïdienne ?

1. — En premier lieu, comment expliquer l'inhibition de l'activité thyrotrope par *l'adrénaline* ?

Il est peu vraisemblable d'admettre une action locale de l'adrénaline par une vasoconstriction des vaisseaux thyroïdiens comme le suggèrent plusieurs auteurs, en particulier BADRICK et coll. (II, 1) et PROSTJAKOV et coll., qui attribuent l'hypothyroïdie des athéromateux aux troubles circulatoires dont le parenchyme glandulaire est le siège (I, 44). HARRIS (II, 33) a montré que les fibres sympathiques locales de la thyroïde n'influençaient pas la sécrétion des hormones thyroïdiennes.

Nous n'avons pas constaté de modifications vasculaires chez nos animaux et le volume de la thyroïde ne diminue qu'à partir du septième jour de traitement. Il faut remarquer que jusqu'ici les auteurs avaient étudié les effets de l'adrénaline quelques heures seulement après l'injection.

Nos résultats montrent que l'adrénaline est capable d'une inhibition prolongée sur l'activité thyroïdienne, ce qui fait supposer qu'elle doit intervenir par un mécanisme hormonal. Lequel ?

1° On connaît l'action métabolique de l'adrénaline. L'adrénaline exogène pourrait suppléer en partie les hormones thyroïdiennes, dont le taux sanguin augmenterait et réduirait indirectement la libération de thyro-stimuline.

2° En admettant que la cortisone réduise l'activité thyroïdienne d'une manière directe ou indirecte par l'hypophyse, comme nous allons le discuter, l'adrénaline pourrait agir sur la thyroïde par l'intermédiaire de la cortisone, puisqu'elle produit une sécrétion d'A.C.T.H., donc de cortisone. Dans le cas de nos expériences, la surrénale des animaux traités par l'adrénaline a fortement augmenté de poids, ce qui est en faveur de cette hypothèse.

3° Enfin l'adrénaline pourrait inhiber la sécrétion de thyroïdostimuline, soit directement en agissant sur l'hypothalamus ou sur l'hypophyse antérieure, soit indirectement en intervenant sur l'équilibre hormonal A.C.T.H.-T.S.H.

4° D'autre part, comme le pensent BROWN-GRANT et GIBSON (II, 11), l'inhibition thyroïdienne provoquée par un stress quelconque, est probablement due à une libération d'adrénaline par la médullo-surrénale et on peut comprendre que la surrénale agisse sur la thyroïde par un double mécanisme, adrénaline et corticostéroïdes.

2. — Quel est le mécanisme d'action des *corticostéroïdes*, en particulier de la cortisone, sur l'activité thyroïdienne ?

Il faut d'abord remarquer que, si les auteurs discutent encore pour savoir si la cortisone atrophie ou hypertrophie la thyroïde, cela est peut-être dû à deux facteurs dont on n'a pas assez souligné l'importance :

a) la durée de traitement : il semble que pour aboutir à une inhibition complète, il soit nécessaire de donner de fortes doses pendant un long traitement; nos observations montrent qu'en 7 jours on n'obtient qu'un ralentissement de l'activité thyroïdienne chez la souris; chez l'homme, un traitement par la cortisone produit une activation thyroïdienne en premier lieu, puis l'inhibition;

b) il existe peut-être des différences entre les espèces animales en ce qui concerne la réponse de la thyroïde à la cortisone.

En effet, chez les rongeurs sauvages, P. DELOST et H. DELOST ont constaté que la cortisone produisait indiscutablement une hyperstimulation thyroïdienne (II, 21). Comme nous l'avons indiqué dans la Deuxième Partie, la cortisone et les autres corticostéroïdes pourraient agir sur l'activité thyroïdienne par plusieurs mécanismes :

— soit action directe sur la thyroïde;

— soit action par l'intermédiaire de l'hypophyse, qui, pour de nombreux auteurs est indispensable pour que la cortisone agisse sur la thyroïde par T.S.H. ou par A.C.T.H.; il faut préciser que la cortisone pourrait aussi bien retentir sur l'hypophyse antérieure que sur l'hypothalamus; COURRIER et ZIZINE (III, 17) ont en effet montré que la cortisone marquée ne se localisait pas dans la thyroïde, mais dans la post-hypophyse et dans l'éminence médiane.

— soit action périphérique réduisant les effets métaboliques de la thyroxine et ralentissant la destruction des dérivés des hormones thyroïdiennes dans les tissus, dont l'augmentation dans le sang inhiberait la sécrétion de thyroïdostimuline [DELOST et THIBAULT ont montré que la thyroxamine bloque chez le rat l'activité thyroïdienne (III, 28)].

Enfin il ne faut pas oublier que la sous-alimentation peut produire une

forte réduction de la sécrétion de l'hormone thyroïdienne [ERSHOFF (III, 36), DELOST et TERROINE (III, 24, 34)], et que la cortisone pourrait agir dans ce sens, étant donné son importante action inhibitrice sur la croissance du jeune animal.

D'après BROWN-GRANT (II, 8), la corticostérone et l'hydrocortisone inhibent fortement l'activité thyroïdienne chez le rat et le lapin. Il semble donc que les glycocorticostéroïdes aient bien une action inhibitrice sur la thyroïde. On ne peut dire si les minéralocorticostéroïdes sont doués de la même action, les effets de la désoxycorticostérone sont peu probants, et ceux de l'aldostérone ne sont pas connus.

3. — *Action de la corticostimuline sur la thyroïde. Equilibre A.C.T.H.-T.S.H.* — Mise à part l'action locale sur la thyroïde des hormones surrénaliennes, et bien que ne soient pas exclus les effets goitrigènes de la cortisone, de nombreuses observations indiquent que les corticostéroïdes et l'adrénaline doivent agir sur la thyroïde par un relais hypophysaire.

La corticostimuline, aussi bien chez l'homme que chez l'animal, produit en général une inhibition thyroïdienne. Par quel mécanisme ?

— soit par action directe sur la thyroïde; — soit action par l'intermédiaire du cortex surrénal sollicité et des corticostéroïdes produits; — soit effets au niveau de l'hypothalamus ou de l'hypophyse antérieure sur la sécrétion de thyroïdostimuline.

Ces deux derniers mécanismes doivent retenir notre attention.

En ce qui concerne l'adrénaline et le stress, on peut estimer en partie valable le circuit hormonal suivant : *médullo-surrénale et adrénaline* → *A.C.T.H.* → *cortex surrénal et corticostéroïdes*, qui agiraient alors directement sur la thyroïde ou par le métabolisme périphérique, ou sur T.S.H.

Il est possible aussi d'envisager un équilibre entre les stimulines, en admettant que l'excès de corticostimuline ralentisse ou inhibe la sécrétion de thyroïdostimuline. Plusieurs faits ont ouvert la voie à l'hypothèse d'une compétition hormonale entre les stimulines hypophysaires.

Les cycles saisonniers des glandes endocrines des mammifères sauvages non hibernants sont un exemple remarquable de dissociation entre les stimulines. DELOST a montré que chez les rongeurs sauvages la thyroïdostimuline était beaucoup plus sensible au repos hivernal que les gonadostimulines et la corticostimuline; par exemple, chez le *Microtus agrestis*, l'hypophyse en hiver produit principalement de la corticostimuline et des gonadostimulines au détriment de la thyroïdostimuline (alors que la thyroïde est complètement atrophiée, les testicules sont le siège de spermatogénèse avec interstitielle active, et le cortex surrénal est relativement bien stimulé).

D'après cet auteur, il semble qu'il existe un équilibre hormonal hypophysaire, et que la thyroïdostimuline soit la plus facilement et la plus rapidement inhibée [DELOST (III, 19, 22, 25, 26)].

D'autres expériences sont en faveur d'une telle hypothèse, plus spécialement les greffes d'hypophyse [voir COURRIER (III, 9)]. Ainsi il se pourrait que la sécrétion de la thyroïdostimuline soit influencée directement par celle de la corticostimuline ou des gonadostimulines [voir STUX (II, 58)].

Il est peu probable que la surrénale ait une action sur le fonctionnement thyroïdien en ne faisant intervenir qu'un de ces mécanismes hormonaux, sauf peut-être dans la maladie d'Addison. En effet, certains auteurs

ont pensé que dans ce cas, la surrénale atrophiée étant incapable de produire ses hormones, A.C.T.H. sécrétée en excès inhibait directement la fonction thyroïdienne.

L'expérimentation nous montre que la surrénale doit agir sur la thyroïde le plus souvent simultanément par plusieurs mécanismes dont il est difficile d'apprécier la complexité. En voici deux exemples : divers auteurs ont constaté que chez l'homme, un traitement par la cortisone produisait en premier lieu une stimulation de la thyroïde avant d'aboutir à une inhibition. Au début du traitement la cortisone freine la sécrétion d'A.C.T.H., ce qui augmenterait la libération de thyrostimuline, puis les effets spécifiques de la cortisone sur la thyroïde intervenant, la glande serait mise progressivement en repos.

Nous avons montré dans nos expériences sur la souris que l'association cortisone-adrénaline inhibait complètement l'activité thyroïdienne, cette action étant supérieure à celle de chaque hormone donnée séparément. Dans ce cas, l'adrénaline stimule la sécrétion d'A.C.T.H.; celle-ci rétablit une activité presque normale au niveau du cortex surrénal qui normalement serait atrophié par la cortisone. Ainsi l'association de la cortisone exogène à la cortisone endogène rétablie, augmentée de l'action propre de la corticostimuline, peut expliquer le renforcement de l'inhibition thyroïdienne par l'adrénaline.

Etant donné le fait que l'adrénaline s'oppose en partie à l'atrophie de la surrénale consécutive au traitement cortisonique [DELOST et CHIRVAN-NIA (III, 30)], il y aurait un grand intérêt à expérimenter l'association cortisone-adrénaline dans les hyperthyroïdies.

En conclusion, en faisant la remarque préalable que les hormones agissent peut-être sur la thyroïde d'une manière différente en fonction de l'âge au cours du développement post-natal et en fonction de l'espèce animale considérée, un grand nombre de faits cliniques et expérimentaux sont en faveur de la participation de la surrénale dans le fonctionnement de la thyroïde dans le sens d'une action freinatrice ou inhibitrice qui s'exercerait par un triple mécanisme hormonal : local, hypophysaire et périphérique.

RESUME

Ce travail est consacré à une mise au point des observations cliniques et expérimentales récentes au sujet de l'action des glandes surrénales sur le fonctionnement thyroïdien; il apporte une contribution expérimentale effectuée chez la souris dans le but de mettre en évidence de nouveaux aspects de la question; il comprend trois parties.

1° Revue des données cliniques.

Les modifications de l'activité thyroïdienne ont été étudiées dans la maladie d'Addison, le syndrome de Cushing, les médullo-surrénales et au cours des traitements médicaux par la corticostimuline, la cortisone et la désoxycorticostérone. Bien que les données cliniques soient souvent contradictoires du fait de la complexité des syndromes envisagés, elles indiquent que la thyroïde est plus ou moins inhibée dans ces diverses maladies et après traitement hormonal.

2° Revue des données expérimentales chez l'animal.

Les recherches, basées soit sur l'examen histophysiologique, soit sur les nouvelles méthodes comme la fixation thyroïdienne de I^{131} ou sa libération dans le sang, sont résumées ainsi : action sur la thyroïde, de la corticostimuline et de la cortisone; de l'hydrocortisone, de la corticostérone et de la désoxycorticostérone; action de l'adrénaline et du stress; effets de la surrénalectomie; facteurs hormonaux retentissant sur la thyroïde par l'intermédiaire de la surrénale. Dans l'ensemble, les observations révèlent une action inhibitrice sur la thyroïde, d'A.C.T.H., des corticostéroïdes et de l'adrénaline.

3° Etude expérimentale chez la souris.

Cette étude a été faite chez la jeune souris femelle vierge au cours du développement post-natal; l'action de l'adrénaline, de la cortisone et de l'association cortisone-adrénaline a été recherchée sur la thyroïde au moyen de tests histophysiologiques qui mesurent l'activité thyroïdienne de l'hypophyse. L'adrénaline par la voie sous-cutanée produit une inhibition très marquée et prolongée de l'activité thyroïdienne, particulièrement nette au quatrième et quatorzième jour de traitement. La cortisone ralentit en 7 jours l'activité thyroïdienne sans produire une inhibition totale; associée à la cortisone, l'adrénaline augmente fortement les effets inhibiteurs de la cortisone sur la thyroïde, alors qu'elle protège en partie le cortex surrénal vis-à-vis des effets nocifs de la cortisone. Ces faits suggèrent d'expérimenter l'association cortisone-adrénaline dans les hyperthyroïdies.

Les divers mécanismes d'intervention des hormones surrénales sont discutés dans les conclusions générales, qui sont en faveur de la participation de la surrénale dans le fonctionnement thyroïdien dans le sens d'une action freinatrice ou inhibitrice qui s'exercerait par un triple mécanisme hormonal : local, hypophysaire et périphérique.

SUMMARY (*)

This work is devoted to a review of recent clinical and experimental observations on the effects of adrenal glands on the activity of thyroid gland. An experimental contribution, realised on the Mouse, is included, by which some light is thrown on new aspects of this problem. The matter is divided in three parts.

1. Review of clinical data.

The changes of thyroid activity have been studied in Addison's disease, Cushing's disease, medullar suprarenoma, and during medical treatment with ACTH, cortisone and desoxycorticosterone. In spite of rather contradictory clinical data, due to the complexity of these syndromes, it seems that the thyroid gland is more or less inhibited in these various diseases and after hormonal treatment.

2. Review of experimental data obtained on animals.

The research work based either on histophysiological techniques or on new methods such as I^{131} fixation by the thyroid, or its output in blood, are summarized in the following order : action of ACTH and cortisone, of hydrocortisone, of corticosterone and of desoxycorticosterone on the thyroid; action of epinephrine and of the stress; effects of adrenalectomy; hormonal agents acting on the thyroid through the adrenals. On the whole these observations point to an inhibitory effect of ACTH, corticosteroids and of epinephrine on the thyroid gland.

3. Experimental study on the Mouse.

This study has been made on young virgin females during post-natal development. The effects of epinephrine, cortisone and of the association cortisone-epinephrine have been studied on the thyroid gland by means of histophysiological tests which allow to measure the thyrotropic activity of the pituitary gland. Epinephrine, when injected sub-cutaneously produces a very strong and lasting inhibition of the thyrotropic activity, especially visible during the fourth and fourteenth day after treatment. Cortisone slows down, after seven days, thyroid activity but does not produces a total inhibition. When both substances are injected together, epinephrine increases strongly the inhibitory effects of cortisone on the thyroid and, in the same time, protects partially the adrenal cortex from the injurious effects of cortisone. These facts suggest that association cortisone-epinephrine should be used in hyperthyrosis.

The last part of this work is devoted to a discussion of the different mechanisms of action of suprarenal hormones. It appears that the adrenal gland exerts an inhibitory or restraining action on the thyroid activity through a threefold hormonal mechanism : local, on the pituitary gland, and on the peripheral system.

(*) Nous remercions vivement M. L. GOLDSTEIN, qui a bien voulu nous apporter son aide pour la rédaction de ce résumé en anglais.

BIBLIOGRAPHIE

La littérature concernant les corrélations thyro-surrénaliennes est très vaste; nous ne donnons ici que les références principales. On trouvera de nombreuses discussions et la bibliographie complète relative à ce sujet dans le rapport de DE VISSCHER et BECKERS : « La glande thyroïde et l'équilibre endocrinien », *J. Physiol., Paris*, 1957, **49**, p. 439.

I. - Introduction et première partie.

1. ABELIN I. et GOLDSTEIN M., 1956, *Klin. Wschr. Dtsch.*, **34**, p. 1000. — 2. ALBEAUX-FERNET M., 1951, *Semaine des Hôpitaux*, n° 79, p. 3115. — 3. ALBEAUX-FERNET M. et coll., 1955, *Année endocrinologique*, **7**, p. 100. — 4. ALBERT A., 1952, *Annual rev. Physiol.*, **14**, p. 481. — 5. ALBERT A., TENNEY A. et FORD E., 1952, *Endocrinol.*, **50**, p. 324. — 6. ASTWOOD E. B. et STANLEY M. M., 1947, *West. J. Sur. Obst. Gynec.*, **55**, p. 625.

7. BASTENIE P., 1944, *Bull. Acad. Roy. Med. Belgique*, **9**, p. 179. — 8. BAULIEU E. E., 1958, *Les hypercorticismes surrénaliens*, Masson et C^{ie}, édit., Paris. — 9. BERLOW D., 1953, Les relations thyroïde-corticosurrénales, *Thèse médecine*, Paris. — 10. BERSON S. A. et YALOW R. S., 1952, *J. Clin. Endocrin.*, **12**, p. 407. — 11. BROWN R. W., WOODBURY D. M. et SAYERS G., 1952, *J. Clin. Endocrin.*, **12**, p. 939.

12. CAMERON A. T., 1923, *Quart. J. Exp. Physiol.*, London, **13**, suppl. p. 78. — 13. COURRIER R., 1928, *Rev. Franç. Endocrin.*, **3**, p. 1. — 14. COURRIER R., BACLESSE M. et MAROIS M., 1953, Rapports de la corticosurrénale et de la sexualité, *J. Physiol.*, Paris, **45**, p. 327.

15. DECOURT J., DOUMIC J. M. et MICHARD J. P., 1957, *Ann. Endocrin. Fr.*, **18**, n° 3, p. 423. — 16. DE GENNES L., 1956, *Maladies des glandes endocrines*, Flammarion, édit., Paris. — 17. DELOST P., 1956, Les corrélations génito-surrénaliennes chez le campagnol des champs, *Ann. Sc. Nat. Zool.*, **18**, p. 391. — 18. DELOST P., 1956, *Récents progrès en Physiologie*, P.U.F., édit., Paris, p. 47. — 19. DE VISSCHER M. et BECKERS C., 1957, La glande thyroïde et l'équilibre endocrinien, *J. Physiol.*, Paris, **49**, p. 439.

20. FERBOS G., 1953, Sur les phéochromocytomes, *Thèse médecine*, Paris. — 21. FERBOS G., 1954, Sur les phéochromocytomes, *Presse médicale*, **62**, p. 1254. — 22. FREDERICKSON D. S., 1951, *J. Clin. Endocrin.*, **11**, p. 760. — 23. FREDERICKSON D. S., FORSHAM P. H. et THORN G. W., 1952, *J. Clin. Endocrin.*, **12**, p. 541.

24. GIRAUD G., LATOUR H., LÉVY A., COMBIER C. et PUECH P., 1952, *Montpellier médical*, **41-42**, p. 710. — 25. GOHAR H. A., 1934, *J. Physiol.*, London, **80**, p. 305. — 26. GOLDENBERG I. S., LUTWACK L., ROSENBAUM P. J. et HAYES M. A., 1955, *J. Clin. Endocrin.*, **15**, p. 227. — 27. GREENMAN L., WEIGAND F. A., MATEER F. M. et DANOWSKI T. S., 1956, *J. Clin. Endocrin.*, **16**, p. 634.

28. HARDY J. D., RIEGEL C. et ERISMAN E. P., 1950, *Am. J. Med. Sc.*, **219**, p. 582. — 29. HARDY J. D., RIEGEL C. et ERISMAN E. P., 1950, *Am. J. Med. Sc.*, **220**, p. 290. — 30. HERMANN H., ETIENNE-MARTIN P. et coll., 1954, *Presse médicale*, **62**, p. 27. — 31. HERRING P. T., 1920, *Quart. J. Exp. Physiol.*, London, **12**, p. 115. — 32. HILL S. R., REISS R. S., FORSHAM P. H. et THORN G. W., 1950, *J. Clin. Endocrin.*, **10**, p. 1375. — 33. HOSKINS R. G., 1910, *J. Amer. Med. Ass.*, **55**, p. 1724. — 34. HOSKINS R. G., 1916, *J. Exp. Zool.*, **21**, p. 295.

35. KOHLER R., 1931, *Virchow's Arch. Path. Anat. Physiol.*, **281**. — 36. KREIBIG W., 1928, *Franckfurt Zeitschr. Path.*, **36**. — 37. KUHLE W. J. et ZIFF M., 1952, *J. Clin. Endocrin.*, **12**, p. 554.

38. LEDERER J., 1946, *Les relations thyro-ovariennes*, Masson et Cie, édit., Paris. —
39. LEDERER J. et DEVIS R., 1950, *Semaine des Hôpitaux*, **65**, p. 3149. — 40. LUNEDI A., GIUSTI G. et BORGHI A., 1957, *Hel. Med. Acta*, **24**, n° 3, p. 193.
41. MARINE D. et BAUMANN E. J., 1921, *Amer. J. Physiol.*, **57**, p. 135.
42. PASCHKIS K. E., CANTAROW A., EBERHARD T. et BOYLE D., 1949, *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, **73**, p. 116. — 43. PERRY W. F., 1951, *Endocrinol.*, **49**, p. 284. —
44. PROSTJAKOV K. M., NERTEROVA A. P. et PARAMONOVA E. S., 1957, *Klin. Méd. S.S.S.R.*, **35**, n° 4, p. 93.
45. REISS R. S., RIGGS D. S., THORN G. W. et FORSHAM P. H., 1950, *Proc. First. Clin. A.C.T.H. Conference*, N.-Y., p. 193.
46. SHAPIRO, 1951, *Am J. Med.*, **10**, p. 115. — 47. SLOPER J. C., 1953, *J. Pathol. Bactér.*, **66**, p. 33. — 48. SOFFER L. J., EISENBERG J., IANNACCONE A. et GABRILOVE J. L., 1955, *Ciba Foundation colloquia on Endocrinology*, **3**, p. 487. — 49. SOLIS-COHEN S., 1897, *J. Amer. Med. Ass.*, **29**, p. 65. — 50. — SPRAGUE R. G., POWER M. H., MASON H. L., ALBERT A., MATHIESON D. R., HENCH P. S., KENDALL E. C., SLOCUMB C. H. et POLLEY H. F., 1950, *Arch. Int. Méd.*, **85**, p. 199.
51. THORN G. W., 1950, *Adrenal cortex*, Josiah Macy, N.-Y., édit., p. 164. —
52. THORN G. W., DORRANCE S. S. et DAY E., 1942, *Ann. Intern. Méd.*, **16**, p. 1053.
53. WOLFSON W. Q., BEIERWALTES W. H., ROBINSON W. D., DUFF I. F., JONES J. R., KNORPP C. T. et EYA M., 1950, *J. Labor. Clin. Méd.*, **36**, p. 1005.
54. ZINGG W. et PERRY W. F., 1953, *J. Clin. Endocrin.*, **13**, p. 712. — 55. ZWEMER R. L., 1925, *Proc. Soc. Exp. Biol.*, **23**, p. 31.

II. - Deuxième partie.

1. BADRICK F. E., BRIMBLECOMBE R. W., REISS J. M. et REISS M., 1954, *J. Endocrin.*, **11**, p. 305. — 2. BAKER B. L., 1952, *Rec. Prog. in Horm. Res.*, **7**, p. 331. — 3. BASTENIE P. A. et KOWALEWSKI K., 1951, *C. R. Soc. Biol.*, **145**, p. 772. — 4. BASTENIE P. A., GEPTS W. et DESCLIN L., 1952, *Ann. Endocr.*, **13**, p. 864. — 5. BONDY P. K. et HACEWOOD M. A., 1952, *Proc. Soc. Exp. Biol.*, N.-Y., **81**, p. 328. — 6. BOTKIN A. L. et JENSEN H., 1951, *Fed. Proc.*, **10**, p. 164. — 7. BOTKIN A. L. et JENSEN H., 1952, *Endocrinol.*, **50**, p. 68. — 8. BROWN-GRANT K., 1956, *J. Physiol.*, London, **131**, p. 85. — 9. BROWN-GRANT K., VON EULER C., HARRIS G. W. et REICHLIN S., 1954, *J. Physiol.*, London, **126**, p. 1. — 10. BROWN-GRANT K., HARRIS G. W. et REICHLIN S., 1954, *J. Physiol.*, London, **126**, p. 41. — 11. BROWN-GRANT K. et GIBSON J. G., 1956, *J. Physiol.*, London, **131**, p. 85.
12. CANNON W. B., BINGER C. A. L. et FITZ R., 1914, *Amer. J. Physiol.*, **36**, p. 363. —
13. CHEYMOL J., DELSOL M. et PASIN M., 1952, *C. R. Soc. Biol.*, **146**, p. 985. —
14. CLOSON J., BETZ H. E. et VAN CAUWENBERGE H., 1955, *Ann. Endocr.*, **16**, p. 295. —
15. COMBESCOT Ch. et RIVIÈRE M., 1953, *C. R. Soc. Biol.*, **147**, p. 1358. — 16. COURRIER R., MOREL F., COLONGE A. et ANDRÉ S., 1954, *C. R. Acad. Sc.*, **238**, p. 425. —
17. COURRIER R., MOREL F., ZIZINE L. et PSYCHOYOS A., 1956, *C. R. Acad. Sc.*, **243**, p. 217.
18. D'ANGELO S. A., STEVENS C. E., PASCHKIS K. E. et CANTAROW A., 1953, *Proc. Soc. Exp. Biol.*, N.-Y., **83**, p. 181. — 19. DELOST P. et DELOST H., 1957, *C. R. Soc. Biol.*, **151**, p. 1317. — 20. DELOST P. et DELOST H., 1957, *J. Physiol.*, Paris, **49**, p. 128. —
21. DELOST P. et DELOST H., 1957, *C. R. Acad. Sc.*, **244**, p. 2967. — 22. DELOST P. et DELOST H., 1957, *C. R. Acad. Sc.*, **245**, p. 208. — 23. DELOST P. et CARTERET P., 1958, *J. Physiol.*, Paris, **50**, n° 2, p. 243.
24. FLORENTIN P., FONTAINE T. et HENNEQUIN L., 1936, *C. R. Soc. Biol.*, **121**, p. 1410.
25. GABRILOVE J. L. et SOFFER L. F., 1950, *J. Clin. Investig.*, **29**, p. 814, et *Endocrin.*, **47**, p. 461. — 26. GELLHORN E., 1953, *Physiological Foundations of Neurology and Psychiatry*. 1st éd., 330 p., Minneapolis : The Univers of Minnesota Press. —
27. — GETSCH C., 1940, *Endocrinol.*, **27**, p. 617. — 28. — GROSS J., 1957, *Inter. Rev. Cytol.*, **6**, p. 265.
29. HAIGH C. P., REISS M. et REISS J. M., 1954, *J. Endocrin.*, **10**, p. 273. —
30. HALMI N. S., 1952, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, N.-Y., **80**, p. 175. — 31. HALMI N. S.,

- BOGDANOVE E. M., SPIRTOS B. N. et LIPNER H. J., 1953, *Endocrinol.*, **52**, p. 233. — 32. HANEY H. F., 1932, *Amer. J. Physiol.*, **102**, p. 249. — 33. HARRIS G. W., 1948, *Physiol. Rev.*, **20**, p. 139. — 34. HELLIN G. et ZILLIACUS G. H., 1940, *Acta Physiol. Scand.*, **1**, p. 317. — 35. HIGGINS G. M., WOODS K. A. et KENDALL E. C., 1951, *Endocrinol.*, **48**, p. 175. — 36. HOUSSAY A. B., 1952, *Rev. Assoc. Méd. Argent.*, **66**, p. 132.
37. INGBAR S. H., 1953, *Endocrinol.*, **53**, p. 171. — 38. INGBAR S. H. et FREINKEL N., 1955, *J. Clin. Investig.*, **34**, p. 808.
39. LEDERER J., 1952, *Ann. End.*, **13**, p. 58. — 40. LEDERER J., 1952, *Ann. End.*, **13**, p. 871. — 41. LEE M. O. et BACQ Z. M., 1933, *Amer. J. Physiol.*, **103**, p. 637. — 42. LEROY P., 1952, *Thèse Doct. ès-Sc.*, Paris.
43. MERCIER-PAROT L. et TUCHMANN-DUPLESSIS H., 1953, *C. R. Acad. Sc.*, **237**, p. 408. — 44. MIGEON C. J., GARDNER L. I., CRIGLER J. F. et WILKINS L., 1952, *Endocrinol.*, **51**, p. 117. — 45. MONEY W. L., 1955, *Brookhaven, Symposia in Biology*, Upton, N.-Y., **7**. — 46. — MONEY W. L., KIRSCHNER L., KRAINTZ L., MERIL P. et RAWSON R. W., 1950, *J. Clin. Endocrin.*, **10**, p. 1282. — 47. MONEY W. L., KRAINTZ L., FAGER J., KIRSCHNER L. et RAWSON R. W., 1951, *Endocrinol.*, **48**, p. 682.
48. PARIS J., FORD E., LORENZ N., KEATING F. et ALBERT A., 1955, *Amer. J. Physiol.*, **183**, p. 163. — 49. PERERA G. A., RAGAN C. et WERNER S. C., 1951, *Proc. Soc. Exp. Biol.*, N.-Y., **77**, p. 326. — 50. PERRY J. C., 1943, *Anatom. Record*, **87**, p. 415. — 51. PERRY W. F., 1951, *Endocrinol.*, **49**, p. 284.
52. RAWSON R. W., 1952, *Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology*, **4**, p. 294. — 53. ROGOFF J. M., 1918, *J. Pharmacol.*, **12**, p. 193.
54. SHIPLEY R. A. et MCINTYRE F. H., 1954, *J. Clin. Endocrin.*, **14**, p. 309. — 55. SOFFER L. F., VOLTERRA M., GABRILOVE J. L., POLLACK A. et JACOBS M., 1947, *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, **64**, p. 446. — 56. SOFFER L. J., GABRILOVE J. L. et SAILER J. W., 1949, *Proc. Soc. Exp. Biol.*, N.-Y., **71**, p. 117. — 57. SOFFER L. J., GABRILOVE J. L. et SAILER J., 1951, *Proc. Soc. Exp. Biol.*, N.-Y., **76**, p. 763. — 58. STUX M., 1956, *C. R. Soc. Biol.*, **150**, p. 2018.
59. TUCHMANN-DUPLESSIS H., 1956, *Hormones hypophysaires somatotrope et corticotrope*, 319 p., Masson et C^{ie}, éd., Paris.
60. UOTILA U., 1939, *Endocrinol.*, **25**, p. 63.
61. VERZAR F. et VIDOVIC V., 1951, *Helv. Physiol. Acta*, **9**, p. 214.
62. WILLIAMS R. H., SAFFE H. et KEMP C., 1945, *Amer. J. Physiol.*, **519**, p. 291. — 63. WINTER C. A., SILBER R. H. et STOERCK H. C., 1950, *Endocrinol.*, **29**, p. 373.

III. - Troisième partie et conclusions générales.

1. ARON M., 1929, *C. R. Soc. Biol.*, **102**, p. 682. — 2. ARON M., 1931, *C. R. Soc. Biol.*, **106**, p. 609. — 3. ARON M., 1934, *C. R. Ass. Anat. Bruxelles*, p. 7. — 4. ARON M., 1936, *C. R. Soc. Biol.*, **123**, p. 250. — 5. ASTWOOD E. B., 1945, *Harvey Lecture*, **40**, p. 195. — 6. ASTWOOD E. B., 1952, *Ann. Rev. Physiol.*, **14**, p. 481. — 7. ASTWOOD E. B., 1954, *Symposium on Thyroid*, Brookhaven Nation. Lab., p. 61.
8. COURRIER R., 1956, *Act. Pharmacol.*, Paris, Masson et C^{ie}, édit., p. 15. — 9. COURRIER R., 1956, *Arch. Biol. Belg.*, **67**, p. 461. — 10. COURRIER R., 1957, *Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology*, Regulation and mode of action of thyroid hormones, London, J. and A. Churchill, **10**, p. 21. — 11. COURRIER R., HOREAU A., MAROIS M. et MOREL F., 1951, *C. R. Acad. Sc.*, **232**, p. 776. — 12. COURRIER R., MOREL F. et COLONGE A., 1954, *Ann. Endocrinol.*, **15**, p. 751. — 13. COURRIER R., ROCHE J., MICHEL O., MICHEL R. et COLONGE R. M., 1955, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **37**, p. 439. — 14. COURRIER R., ROCHE J., MICHEL O., MICHEL R. et COLONGE R. M., 1955, *C. R. Soc. Biol.*, **149**, p. 307. — 15. COURRIER R., ROCHE J., MICHEL O., MICHEL R. et COLONGE R. M., 1956, *C. R. Acad. Sc.*, **243**, p. 5. — 16. COURRIER R., ROCHE J., MICHEL O., MICHEL R. et COLONGE R. M., 1956, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **38**, p. 1245. — 17. COURRIER R. et ZIZINE L., 1956, *C. R. Acad. Sc.*, **242**, p. 315. — 18. COURRIER R. et ZIZINE L., 1956, *C. R. Acad. Sc.*, **243**, p. 1577.
19. DELOST P., 1951, *C. R. Soc. Biol.*, **145**, p. 377. — 20. DELOST P., 1952, *C. R. Soc. Biol.*, **146**, p. 27. — 21. DELOST P., 1952, *C. R. Soc. Biol.*, **146**, p. 1080. —

22. DELOST P., 1955, *Arch. Anat. Microsc. Morph. Exp.*, **44**, p. 150. — 23. DELOST P., 1956, *Arch. Anat. Microsc. Morph. Exp.*, **45**, p. 11. — 24. DELOST P. et TERROINE T., 1956, *Arch. Sc. Physiol.*, **10**, p. 17. — 25. DELOST P. et NAUDY J., 1956, *C. R. Soc. Biol.*, **150**, p. 906. — 26. DELOST P. et DELOST H., 1956, *C. R. Soc. Biol.*, **150**, p. 1131. — 27. DELOST P. et CHIRVAN-NIA P., 1956, *C. R. Soc. Biol.*, **150**, p. 1330. — 28. DELOST P. et THIBAUT O., 1957, *J. Physiol.*, Paris, **49**, p. 124. — 29. DELOST P. et CHIRVAN-NIA P., 1957, *C. R. Soc. Biol.*, **151**, p. 899. — 30. DELOST P. et CHIRVAN-NIA P., 1957, *C. R. Soc. Biol.*, **151**, 9 novembre. — 31. DELOST P. et CHIRVAN-NIA P., 1957, *C. R. Soc. Biol.*, **151**, p. 1320. — 32. DELOST P. et CHIRVAN-NIA P., 1958, *J. Physiol.*, Paris, **50**, n° 2, p. 246. — 33. DELOST P. et CARTERET P., 1958, *C. R. Acad. Sc.*, **246**, p. 2940. — 34. DELOST P. et TERROINE T., 1958, *C. R. Soc. Biol.*, **152**, 8 mars. — 35. DE ROBERTIS E., 1942, *Anat. Rec.*, **84**, p. 125.
36. ERSHOFF B. H., 1952, *Vitamins and Hormones*, **10**, p. 79.
37. FLORENTIN P. et GRUJIC M., 1930, *C. R. Soc. Biol.*, **105**, p. 938. — 38. FONTAINE M., 1954, *Biol. Rev.*, **9**, p. 390. — 39. FONTAINE M., GORMAN A., LELOUP J. et OLIVEREAU M., 1952, *Ann. Endocrinol.*, **13**, p. 55. — 40. FONTAINE M., LELOUP J. et OLIVEREAU M., 1952, *Arch. Sc. Physiol.*, **6**, p. 83. — 41. FONTAINE M. et LACHIVER F., 1955, *Arch. Sc. Physiol.*, **9**, p. 63.
42. GREER M. A., 1951, *Proc. Soc. Exp. Biol.*, N.-Y., **77**, p. 603. — 43. GREER M. A., 1952, *J. Clin. Endocrin.*, **12**, p. 1259. — 44. GREER M. A. et ERWIN H., 1954, *J. Clin. Investig.*, **33**, p. 938.
45. HALMI N. S., 1954, *Endocrinol.*, **54**, p. 216.
46. INGBAR S. H., 1953, *Trans. Amer. Goiter Assoc.*, p. 387.
47. JOST A., 1953, *Rec. Prog. in Horm. Res. Acad. Press.*, N.-Y., **8**, p. 379. — 48. JOST A., 1956, *Ciba Colloquium on Ageing in Transient Tissues*, **2**, p. 18. — 49. JOST A., 1957, *Colloque sur la fonction endocrine du testicule*, Masson et C^{ie}, édit., Paris, p. 9. — 50. JOST A. et GONSE P., 1953, *Arch. Anat. Microsc. Morph. Exp.*, **42**, p. 243.
51. LEVER J., 1948, *Proc. Kon. Ned. Akad. V. Wetensch. Amsterdam*, **51**, p. 1302. — 52. LEVER J., 1949, *Landbouwkundig Tijdschr.*, **61**, p. 899. — 53. LEVER J., 1950, *Onder zœkingen betreffende de schildklierstructuur*, Thèse Utrecht, 133 p. — 54. LEVER J. et VLIJM L., 1955, *Acta Endocrinol.*, **18**, p. 219. — 55. LEVER J. et VAN OVERBEEKE A. P., 1956, *Acta Endocrinol.*, **22**, p. 279.
56. MOREL F. et SIMON CL., 1957, *C. R. Soc. Biol.*, **151**, p. 1106.
57. OLIVEREAU M., 1952, *Arch. Anat. Microsc. Morph. Exp.*, **41**, p. 1.
58. PONSE K., 1938, *Rev. Suisse Zool.*, **45**, p. 441. — 59. PONSE K., 1951, *Ann. Endocrinol.*, **12**, p. 266.
60. SCHARF J. H. et FÖRSTER W., 1957, *Photogr. u. Forschg. Dtsch.*, Ed. fr., **7**, n° 4, p. 116. — 61. SIMON CL. et MOREL F., 1957, *C. R. Soc. Biol.*, **151**, p. 1311.
62. TALA P., 1952, *Acta Endocrinol.*, **10**, suppl. 9. — 63. TAUROG A., CHAIKOFF I. L. et FELLER D., 1947, *J. Biol. Chem.*, **171**, p. 189.
64. UOTILA U., 1934, *Ann. Acad. Sc. Fenn.*, **40**, p. 1. — 65. UOTILA U., 1940, *Acta Soc. Med. Fenn. Duodecim. Ser. A.*, **23**, p. 77. — 66. UOTILA U. et KANNAS O., 1952, *Acta Endocrinol.*, **11**, p. 49.
67. VERNE J., 1929, *Ann. Physiol. Phys. Biol.*, **3**, p. 245. — 68. VERNE J., 1929, *Arch. Anat. Microsc.*, **25**, p. 137. — 69. VERNE J., 1947, *Précis d'Histologie*, Masson et C^{ie}, édit., 613 p. — 70. VERNE J., 1951, *Ann. Endocrinol.*, **12**, p. 810. — 71. VERNE J., 1952, *Arch. Anat. Hist. et Emb.*, **34**, p. 437. — 72. VERNE J., 1954, *Ann. Biol.*, **30**, p. 129. — 73. VERNE J., 1956, *Ann. Histochim. Fr.*, **1**, n° 2, p. 53. — 74. VERNE J., HEBERT S. et BARBARIN J., 1953, *C. R. Soc. Biol.*, **157**, p. 412. — 75. VERNE J. et DELSOL M., 1956, *Ann. Histochim. Fr.*, **1**, n° 2, p. 91. — 76. VERNE J. et HEBERT S., 1957, *Bull. Ass. Anat. Fr.*, n° 92, p. 1394.

VU

ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
J. SARRAILH.

Vu :

Le Doyen de la Faculté de Médecine
de Paris,
L. BINET.

Vu :

Le Président de Jury de Thèse,
J. VERNE.

IMPRIMERIE DE FRANCE

CHOISY-LE-ROI

Dépôt légal 2^e trimestre 1958

N^o imprimeur 2407

PLANCHES

PLANCHE I

Sections histologiques, réalisées au grossissement 250, de thyroïdes de souris témoins et de souris traitées par l'*adrénaline*, âgées de 55 et 70 jours.

FIG. 1. — Souris témoin âgée de 70 jours.
Thyroïde fortement stimulée.

FIG. 2. — Souris âgée de 70 jours, ayant reçu 1,4 mg *d'adrénaline* par kg de poids corporel par jour pendant 4 jours.
Inhibition de la stimulation.

FIG. 3. — Souris âgée de 55 jours, ayant reçu un mg *d'adrénaline* par kg de poids corporel par jour pendant 7 jours.
Stimulation normale.

FIG. 4. — Souris âgée de 70 jours, ayant reçu un mg *d'adrénaline* par kg de poids corporel par jour pendant 14 jours.
Inhibition complète de la stimulation : épithélium aplati, colloïde abondante, grandes vésicules.

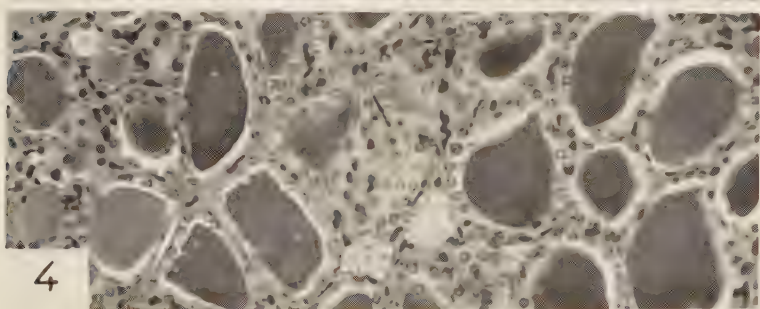
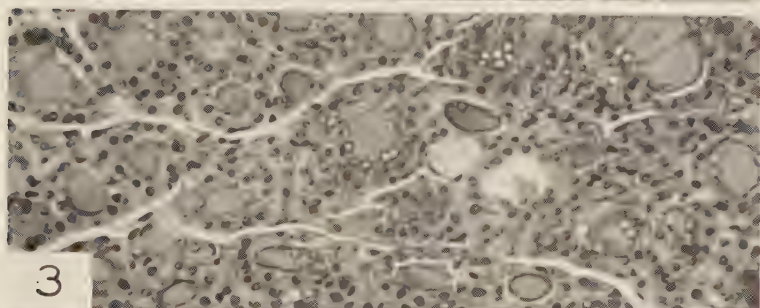
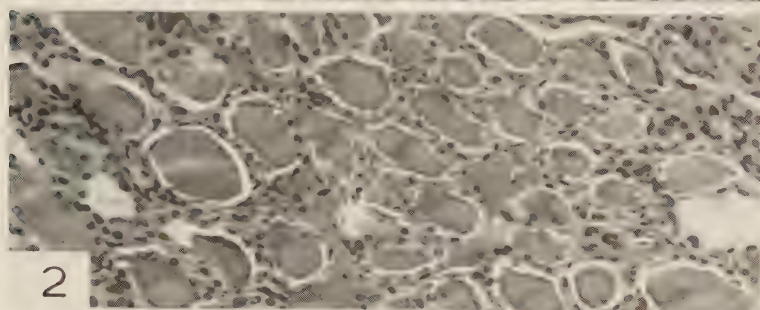
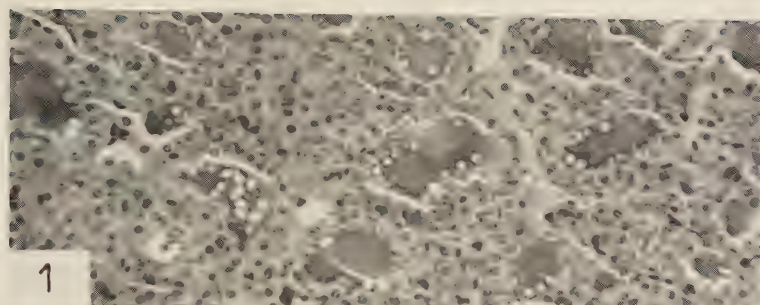


PLANCHE II

Sections histologiques, réalisées au grossissement 250, de thyroïdes de souris témoins et de souris traitées par la *cortisone* et par l'*association cortisone-adrénaline*, âgées de 79 jours.

- FIG. 1. — Souris témoin âgée de 79 jours.
Thyroïde fortement stimulée.
- FIG. 2. — Souris âgée de 79 jours, ayant reçu un mg de *cortisone* par jour pendant 7 jours.
Ralentissement de la stimulation.
- FIG. 3. — Souris âgée de 79 jours, ayant reçu un mg de *cortisone* et 0,02 mg d'*adrénaline* par jour pendant 7 jours.
Inhibition complète de la stimulation.

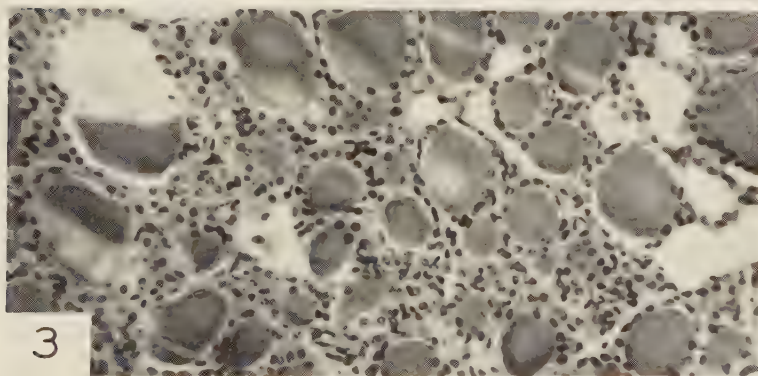
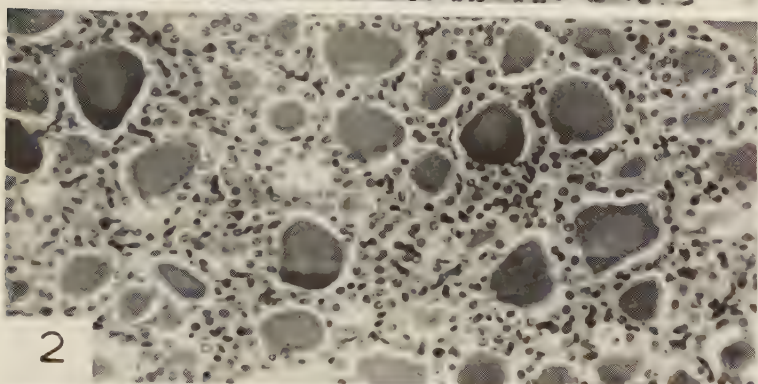
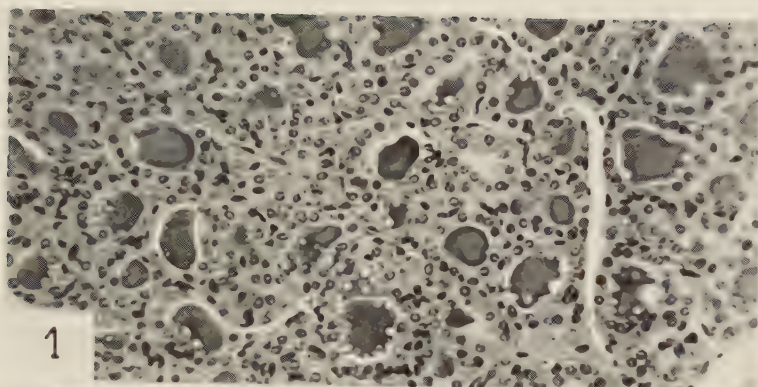
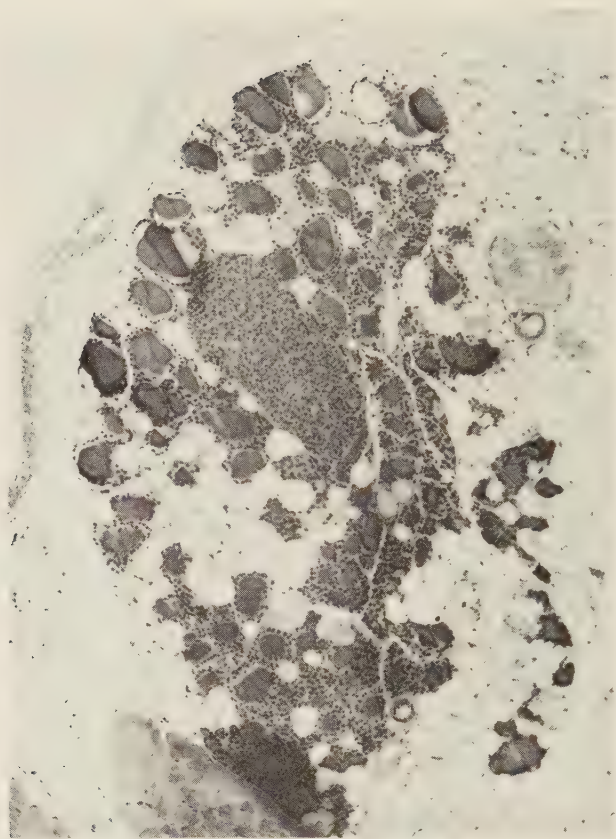


PLANCHE III

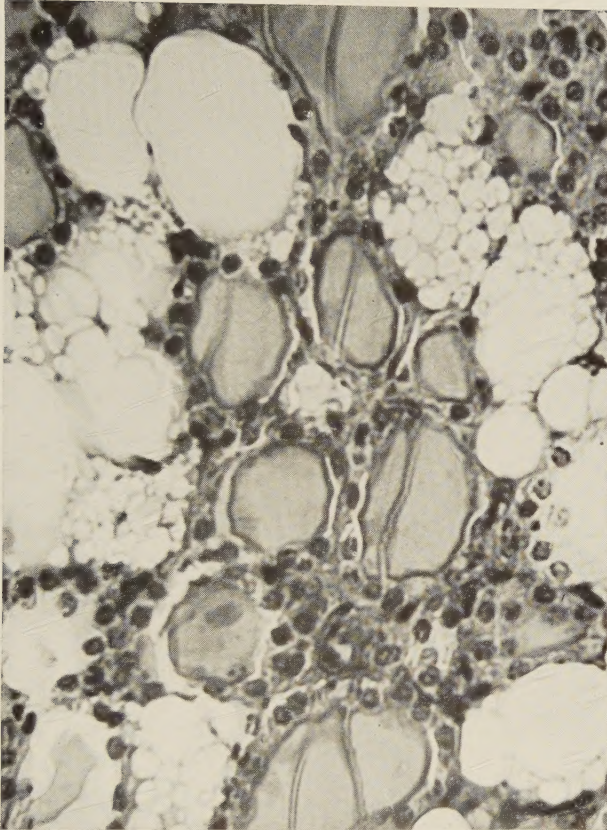


Section histologique, réalisée au grossissement 90, d'un lobe thyroïdien dans sa partie centrale la plus large, d'une souris âgée de 79 jours traitée par *l'association hormonale cortisone-adrénaline*.

Un mg de *cortisone* et 0,02 mg d'*adrénaline* par jour pendant 7 jours.

Envahissement du lobe thyroïdien par le processus de dégénérescence graisseuse. Parathyroïde intacte.

PLANCHE IV



Section histologique, réalisée au grossissement 550, de la thyroïde d'une souris âgée de 79 jours, traitée par l'association hormonale cortisone-adrérenaline.

Un mg de *cortisone* et 0,02 mg d'*adrénaline* par jour pendant sept jours.

Envahissement de plusieurs follicules thyroïdiens par des cellules adipeuses. Certains follicules sont entièrement occupés par une volumineuse vacuole qui représente le stade terminal du processus de dégénérescence graisseuse.

